

JP2001097957

Title:
NEW THIAZINE OR NEW PYRAZINE DERIVATIVE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To create a new compound containing a 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-thiazine skeleton or a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazine skeleton as main skeletons and useful as a medicine. **SOLUTION:** A compound of general formula [I] [X is S or R6-(A2)n-N; R1 and R2 are each H, an alkyl, a cycloalkyl or an aryl; R3 and R4 are each H, an alkyl, a cycloalkyl, an aryl or an aromatic heterogeneous ring; R5 is H, an alkyl, a cycloalkyl, an aryl or A3-A4-R7; R6 is H, an alkyl, a cycloalkyl, OH, an alkoxy, an aryl, an aryloxy or an aromatic heterogeneous ring; R7 is H, an alkyl, OH, an alkoxy, an aryl, an aryloxy, amino, an alkylamino, an arylamino, an aromatic heterogeneous ring or a non-aromatic heterogeneous ring; A1 is an alkylene; A2 is carbonyl or sulfonyl; A3 is an alkylene; A4 is carbonyl or oxalyl] and its salt.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-97957

(P2001-97957A)

(43)公開日 平成13年4月10日 (2001.4.10)

(51)Int.Cl.⁷
C 07 D 239/22
A 61 K 31/4965
31/497
A 61 P 3/10
9/00

識別記号

F I
C 07 D 239/22
A 61 K 31/4965
31/497
A 61 P 3/10
9/00

テマコト^{*}(参考)
4 C 063
4 C 086

審査請求 未請求 請求項の数11 O.L (全 78 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2000-224667(P2000-224667)
(22)出願日 平成12年7月26日(2000.7.26)
(31)優先権主張番号 特願平11-210907
(32)優先日 平成11年7月26日(1999.7.26)
(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000177634
参天製薬株式会社
大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
(72)発明者 西村 和夫
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社研究所内
(72)発明者 判 正和
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社研究所内
(74)代理人 100060874
弁理士 岸本 瑛之助 (外4名)

最終頁に統く

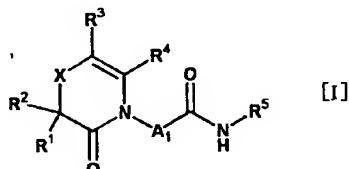
(54)【発明の名称】 新規チアジンまたは新規ピラジン誘導体

(57)【要約】

【課題】3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジンや2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジンを主骨格とする新規化合物を創製する。

【解決手段】下記一般式 [I] で表される化合物およびその塩類である。[XはSまたはR⁶-(A₂)_n-Nを、R¹とR²はH、アルキル、シクロアルキル、アリール基を、R³とR⁴はH、アルキル、シクロアルキル、アリール、芳香族複素環を、R⁵はH、アルキル、シクロアルキル、アリール、-A₃-A₄-R⁷を、R⁶はH、アルキル、シクロアルキル、OH、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、芳香族複素環を、R⁷はH、アルキル、OH、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、芳香族複素環又は非芳香族複素環を、A₁はアルキレンを、A₂はカルボニル、スルホニルを、A₃はアルキレンを、A₄はカルボニル、オキサリルを示す。]

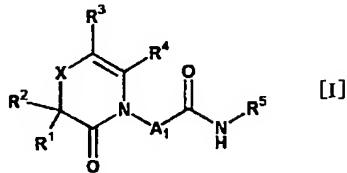
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式[I]で表される化合物およびその塩類。

【化1】



[式中、XはSまたはR⁶-(A₂)_n-Nを示す。R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を示す。R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基または芳香族複素環を示す。R⁵は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基または-A₃-A₄-R⁷を示す。R⁶は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基または芳香族複素環を示す。R⁷は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、芳香族複素環または非芳香族複素環を示す。nは0または1を示す。A₁は低級アルキレン基を示す。A₂はカルボニル基またはスルホニル基を示す。A₃は低級アルキレン基を示す。A₄はカルボニル基またはオキサリル基を示す。上記で規定した各低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基またはアリールオキシ基で置換されていてもよい。上記で規定した各低級アルコキシ基はアリール基で置換されていてもよい。上記で規定した各低級アルキレン基はアリール基で置換されていてもよい。]

【請求項2】 非芳香族複素環がピロリジン、ピロリン、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、イミダゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリン、4,4-ジメチルオキサゾリン、チアゾリジン、チアゾリン、5,5-ジメチルチアゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、テトラヒドロピペリジン、ジヒドロピペリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ピラン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモピペラジンまたはホモモルホリンから選択され、芳香族複素環がピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ビリジン、ビラジン、ピリミジン、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾールまたはキノリンから選択される請求項1記載の化合物およびその塩類。

【請求項3】 一般式[I]中、XがR⁶-(A₂)_n-Nを示し、nが1を示す請求項1記載の化合物およびその塩類。

【請求項4】 一般式[I]中、R⁶が低級アルキル基、アリール基または芳香族複素環を示す請求項3記載の化合物およびその塩類。

【請求項5】 芳香族複素環がピリジンまたはチオフェンから選択される請求項4記載の化合物およびその塩類。

【請求項6】 一般式[I]中、R⁶が-A₃-A₄-R⁷を示し、A₃はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示す請求項1記載の化合物およびその塩類。

【請求項7】 一般式[I]中、R⁷が低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族複素環または非芳香族複素環を示す請求項6記載の化合物およびその塩類。

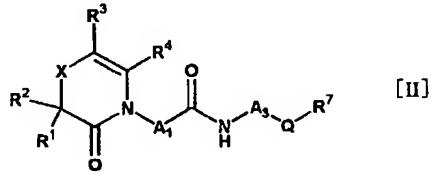
【請求項8】 非芳香族複素環がピロリジン、ジヒドロフラン、オキサゾリジン、4,4-ジメチルオキサゾリジン、チアゾリジン、5,5-ジメチルチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンから選択され、芳香族複素環がオキサゾール、チアゾールまたはベンゾチアゾールから選択される請求項7記載の化合物およびその塩類。

【請求項9】 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とする医薬組成物。

【請求項10】 請求項1記載の化合物またはその塩類を有効成分とするキマーゼ阻害剤。

【請求項11】 下記一般式[II]で表される化合物およびその塩類。

【化2】



[式中、XはSまたはR⁶-(A₂)_n-Nを示す。R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を示す。R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基または芳香族複素環を示す。R⁶は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基または芳香族複素環を示す。R⁷は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、芳香族複素環または非芳香族複素環を示す。nは0または1を示す。A₁は低級アルキレン基を示す。A₂はカルボニル基またはスルホニル基を示す。A₃は低級アルキレン基を示す。Qは-C(=O)-CH(OH)-CO-または-C(=O)-CH(OH)-

を示す。上記で規定した各低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基で置換されていてもよい。上記で規定した各低級アルコキシ基はアリール基で置換されていてもよい。上記で規定した各低級アルキレン基はアリール基で置換されていてもよい。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬として有用な新規3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン誘導体または2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジンや2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジンを主骨格とする化合物、すなわち、環内に1つの二重結合を有するこれらの化合物に関する研究はほとんどなされておらず、わずかに、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン誘導体の5位にフェニル基を導入する研究（特開平2-275869）、鎮痛または鎮咳剤を目的とした1, 5-イミノ-3-ベンゾアゾシン誘導体の合成中間体として2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン誘導体の合成研究（特開昭58-35176）等が報告されているに過ぎない。

【0003】まして、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン誘導体の4位の窒素原子または2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン誘導体の1位の窒素原子に種々の置換基を導入し、医薬としての有用性を検討する研究は報告されておらず、特に本発明の主題であるアミドに変換されたカルボキシ低級アルキレン基を有する化合物に関する研究は全くなっていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジンや2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジンを主骨格とし、環内窒素原子に種々の置換基を導入した新規化合物の創製およびその医薬としての有用性に関する研究は非常に興味のある課題である。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジンや2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジンを主骨格とする種々の新規化合物の創製研究を行った。その研究の焦点は、1) 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン誘導体の4位の窒素原子または2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン誘導体の1位の窒素原子に、アミドに変換されたカルボキシ低級アルキレン基を導入した新規化合物を創製すること、さ

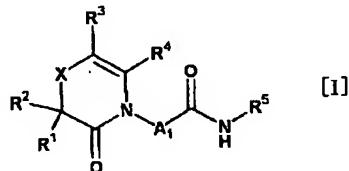
らに、2) 2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン誘導体の4位の窒素原子に種々の置換基を導入した新規化合物を創製することである。その結果、後述の様に数多くの新規化合物を創製することに成功した。また、それらの薬理作用について検討したところ、それら新規化合物がキマーゼ阻害作用を有することを見出し、医薬として有用であることを見出した。また、上記、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン誘導体または2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン誘導体の創製過程において、合成中間体として有用な新規化合物の創製にも成功した。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明は下記一般式[1]で表される化合物およびその塩類（以下特記なき限り本発明化合物と総称する）、それらを有効成分とする医薬組成物、並びにそれらの合成中間体として有用な一般式[1]で表わされる化合物およびその塩類（以下特記なき限り本発明合成中間体と総称する）に関するものである。

【0007】

【化3】



【式中、XはSまたはR^6-(A_2)_n-Nを示す。】

【0008】R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはアリール基を示す。

【0009】R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基または芳香族複素環を示す。

【0010】R⁵は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基または-A₃-A₄-R⁷を示す。

【0011】R⁶は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基または芳香族複素環を示す。

【0012】R⁷は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、芳香族複素環または非芳香族複素環を示す。

【0013】nは0または1を示す。

【0014】A₁は低級アルキレン基を示す。

【0015】A₂はカルボニル基またはスルホニル基を示す。

【0016】A₃は低級アルキレン基を示す。

【0017】A₄はカルボニル基またはオキサリル基を示す。

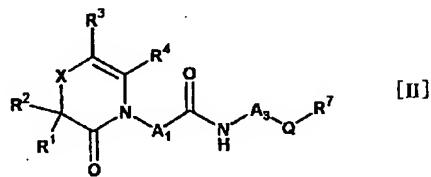
示す。

【0018】上記で規定した各低級アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基またはアリールオキシ基で置換されていてもよい。

【0019】上記で規定した各低級アルコキシ基はアリール基で置換されていてもよい。

【0020】上記で規定した各低級アルキレン基はアリール基で置換されていてもよい。以下同じ。】

【化4】



【式中、Qは $-\text{CH}(\text{OH})\text{CO}-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ を示す。以下同じ。】

上記で規定した基は、本明細書全体を通して下記の意味を有するものとする。

【0021】ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

【0022】低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示し、該低級アルキルは、ハロゲン原子、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基またはアリールオキシ基で置換されていてもよい。

【0023】シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを示し、該シクロアルキルはハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基またはアリールオキシ基で置換されていてもよい。

【0024】低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシを示し、該低級アルコキシはハロゲン原子、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基またはアリールオキシ基で置換されていてもよい。

【0025】低級アルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレン、プロピルメチレン、イソプロピルメチレン、ブチルメチレン、イソブチルメチレン、sec-ブチルメチレン、tert-ブチルメチレン、tert-ブチルエチレン、ジメチルエチレン、エチルエチレン、プロピルエチ

チレン、イソプロピルエチレン、メチルトリメチレン、プロピレン等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレンを示し、該低級アルキレンはハロゲン原子、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基またはアリールオキシ基で置換されていてもよい。

【0026】アリールとは、フェニル、ナフチル等の単環または縮合芳香族炭化水素を示し、該アリールはハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アシル基またはニトロ基で置換されていてもよい。

【0027】芳香族複素環とはピロール、フラン、チオフェン、ピリジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する芳香族複素環；イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール等のアゾール系芳香族複素環；ピラジン、ピリミジン等の環内に2個の窒素原子を有する芳香族複素環；インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン等の縮合芳香族複素環を示し、各芳香族複素環はハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基またはアシル基で置換されていてもよい。

【0028】非芳香族複素環とはピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ホモピペラジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環；イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモモルホリン等の環内に2個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環；ピロリン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロピペリジン、ジヒドロピペリジン、ジヒドロピラン、ピラン等の環内に1個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環；イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン等の2個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環を示し、各非芳香族複素環はハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基またはカルバモイル基で置換されていてもよい。

【0029】アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンタシカルボニル基等の2～6個の炭素原子を有する低級アルカノイルまたはベンゾイルを示し、該ベンゾイルのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アシル基またはニトロ基で置換されていてもよい。

【0030】本発明化合物または本発明合成中間体が遊離のヒドロキシ基または遊離のアミノ基、 $-\text{NHR}$ (R

(は低級アルキル基)もしくはイミノ基を含む場合、それらは汎用される保護基によって保護されていてもよい。

【0031】ヒドロキシ基の保護基としては、ヒドロキシ基の保護基として汎用されるものが使用でき、具体的には、ホルミル基、低級アルカノイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、ベンゾイル基等のアシル基；低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アリル基、低級アルコキシ低級アルキル基、置換低級アルコキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換アルキル誘導体；低級アルキルシリル基、フェニルシリル基等の置換シリル基が挙げられる。なお、上記ベンゾイル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基およびフェニルシリル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはニトロ基で置換されていてもよい。

【0032】ヒドロキシ基の保護基のより具体的な例としては、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基、モノクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブロキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアシル基；アリル基、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、トリチル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基等の置換アルキル誘導体；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基が挙げられる。

【0033】アミノ基もしくはイミノ基の保護基としては、アミンの保護基として汎用されるものが使用でき、具体的には、ホルミル基、低級アルカノイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、置換低級アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のアシル基；アリル基、フェニル低級アルキル基、ベンゾイル低級アルキル基等の置換アルキル誘導体；低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基等の置換スルホニル基；低級アルコキシ基が挙げられる。なお、上記ベンゾイル基、フェノキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、ベンゾイル低級アルキル基およびフェニルスルホニル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはニトロ基で置換されていてもよい。

【0034】アミノ基もしくはイミノ基の保護基のより具体的な例としては、ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブロキシカルボニル基、

アリルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のアシル基；アリル基、ベンジル基、トリチル基等の置換アルキル誘導体；ベンゼンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等の置換スルホニル基が挙げられる。

【0035】本発明化合物の好ましい例としては、一般式[1]で示される化合物において、各基が下記のものである化合物またはその塩類が挙げられる：

(1a) XがSまたはR⁶-(A₂)_n-Nから選択される基を示す；および／または(2a) R¹およびR²が、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基またはアリール基から選択され、該低級アルキル基がヒドロキシ基または低級アルコキシ基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；および／または(3a) R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、アリール基または芳香族複素環から選択され、該アリール基がハロゲン原子、低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル基から選択されていてもよく、さらに該低級アルコキシ基がアリール基で置換されていてもよい基または環を示す；および／または(4a) R⁵は-A₃-A₄-R⁷を示す；および／または(5a) R⁶は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、アリール基または芳香族複素環から選択され、該低級アルキル基がアルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基から選択される基で置換されていてもよく、各低級アルコキシ基がアリール基で置換されていてもよく、各アリール基がハロゲン原子、低級アルコキシ基またはニトロ基から選択される基で置換されていてもよい基または環を示す；および／または(6a) R⁷は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、芳香族複素環または非芳香族複素環から選択され、該シクロアルキル基が低級アルキル基で置換されていてもよく、該低級アルキル基がハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよく、該非芳香族複素環が低級アルキル基、シクロアルキル基またはアミノカルボニル基で置換されていてもよい基または環を示す；および／または(7a) nは1を示す；および／または(8a) A₁は低級アルキレン基を示し、該低級アルキレン基がアリール基で置換されていてもよい基を示す；および／または(9a) A₂はカルボニル基またはスルホニル基から選択される基を示す；および／または(10a) A₃は低級アルキレン基を示し、該低級アルキレン基がアリール基で置換されていてもよく、さらに該アリール基がハロゲン原子で置換されていてもよい基を示す；および／または(11a) A₄はカルボニル基またはオキサリル基から選択される基を示す。

【0036】すなわち、

- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(2a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(3a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(4a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(5a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(6a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(7a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(8a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(9a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(10a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(11a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)、(2a)、(3a)、(4a)、(5a)、(6a)、(7a)、(8a)、(9a)、(10a)、(11a)の2つ以上の組合せからなる化合物またはその塩類である。

【0037】本発明化合物のより好ましい例としては、一般式 [1] で示される化合物において、各基が下記のものである化合物またはその塩類が挙げられる：

(1a) XがSまたはR⁶-(A₂)_n-Nから選択される基を示す；および／または(2a) R¹およびR²が、同一または異なるて、水素原子または低級アルキル基から選択される基を示す；および／または(3a) R³およびR⁴は、同一または異なるて、水素原子またはアリール基から選択され、該アリール基がハロゲン原子、低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル基から選択される基で置換されていてもよく、さらに該低級アルコキシ基がアリール基で置換されていてもよい基を示す；および／または(4a) R⁵は-A₃-A₄-R⁷を示す；および／または(5a) R⁶は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基または芳香族複素環から選択され、該低級アルキル基が低級アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基から選択される基で置換されていてもよい基を示す；および／または(6a) R⁷は低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族複素環または非芳香族複素環から選択され、該低級アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよく、該非芳香族複素環が低級アルキル基で置換されていてもよい基を示す；および／または(7a) nは1を示す；および／または(8a) A₁は低級アルキレン基を示す；および／または(9a) A₂はカルボニル基またはスルホニル

基から選択される基を示す；および／または(10a) A₃は低級アルキレン基を示し、該低級アルキレン基がアリール基で置換されていてもよい基を示す；および／または(11a) A₄はカルボニル基またはオキサリル基から選択される基を示す。

【0038】すなわち、

- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(2a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(3a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(4a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(5a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(6a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(7a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(8a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(9a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(10a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(11a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)、(2a)、(3a)、(4a)、(5a)、(6a)、(7a)、(8a)、(9a)、(10a)、(11a)の2つ以上の組合せからなる化合物またはその塩類である。

【0039】本発明化合物のさらに好ましい例としては、一般式 [1] で示される化合物において、各基が下記のものである化合物またはその塩類が挙げられる：

(1a) XがSまたはR⁶-(A₂)_n-Nから選択される基を示す；および／または(2a) R¹およびR²が、同一または異なるて、水素原子またはイソプロピル基から選択される基を示す；および／または(3a) R³およびR⁴は、同一または異なるて、水素原子またはフェニル基から選択される基を示す；および／または(4a) R⁵は-A₃-A₄-R⁷を示す；および／または(5a) R⁶はメチル基、エチル基、イソプロピル基、t-ブチル基、メトキシメチル基、フェニル基、フェネチル基、ベンジルオキシ基またはピリジンから選択される基または環を示す；および／または(6a) R⁷はメチル基、トリフルオロメチル基、ヘプタフルオロメチル基、メトキシ基、イソプロピルオキシ基、ピロリジン、ジヒドロフラン、オキサゾリン、4,4-ジメチルオキサゾリン、チアゾリン、5,5-ジメチルチアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホ

リン、オキサゾール、チアゾールまたはベンゾチアゾールから選択される基または環を示す；および／または(7a) nは1を示す；および／または(8a) A₁はメチレン基を示す；および／または(9a) A₂はカルボニル基またはスルホニル基から選択される基を示す；および／または(10a) A₃はフェニルメチレン基を示す；および／または(11a) A₄はカルボニル基またはオキサリル基から選択される基を示す。

【0040】すなわち、

- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(2a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(3a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(4a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(5a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(6a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(7a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(8a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(9a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(10a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(11a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)、(2a)、(3a)、(4a)、(5a)、(6a)、(7a)、(8a)、(9a)、(10a)、(11a)の2つ以上の組合せからなる化合物またはその塩類である。

【0041】本発明化合物のもっとも好ましい例としては、一般式 [1] で示される化合物において、各基が下記のものである化合物またはその塩類が挙げられる：(1a) XがSまたはR⁶-(A₂)_n-Nから選択される基を示す；および／または(2a) R¹およびR²が、同一または異なって、水素原子またはイソプロピル基から選択される基を示す；および／または(3a) R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子またはフェニル基から選択される基を示す；および／または(4a) R⁵は-A₃-A₄-R⁷を示す；および／または(5a) R⁶はメチル基、フェニル基またはビリジンから選択される基または環を示す；および／または(6a) R⁷はトリフルオロメチル基、イソプロピルオキシ基、オキサゾリン、チアゾリン、4-, 4-ジメチルオキサゾリン、5-, 5-ジメチルチアゾリンまたはベンゾチアゾールから選択される基または環を示す；および／または(7a) nは1を示す；および／または(8a) A₁はメチレン基を示す；および／または(9a) A₂はカルボニル基を示す；および／または(10a) A₃はフェニルメチレン基を示す；および／または(11a) A₄はカルボニル基またはオキサリル基から選択される基を示す。

【0042】すなわち、

- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(2a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(3a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(4a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(5a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(6a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(7a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(8a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(9a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(10a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(11a)の化合物またはその塩類
- ・一般式 [1] で示される化合物において、上記(1a)、(2a)、(3a)、(4a)、(5a)、(6a)、(7a)、(8a)、(9a)、(10a)、(11a)の2つ以上の組合せからなる化合物またはその塩類である。

【0043】本発明における塩類とは医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属との塩または有機ハロゲン化合物との四級塩などが挙げられる。

【0044】四級塩の好ましい例としては、ハロゲン化アルキル誘導体との四級塩が挙げられ、具体例としてはヨウ化メチル、臭化ベンジル、臭化酢酸メチル、2-ブロモアセトアミド、2-ヨードアセタミド、4-ブロモ-2-メチル-2-ブテン、臭化ファルネシル、臭化グラニル等との四級塩が挙げられる。

【0045】さらに、本発明化合物または本発明中間体は不斉炭素原子を有することがあり、幾何異性体または光学異性体が存在する場合には、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。尚、本発明化合物または本発明中間体は溶媒和物、例えば水和物の形態をとっていてもよ

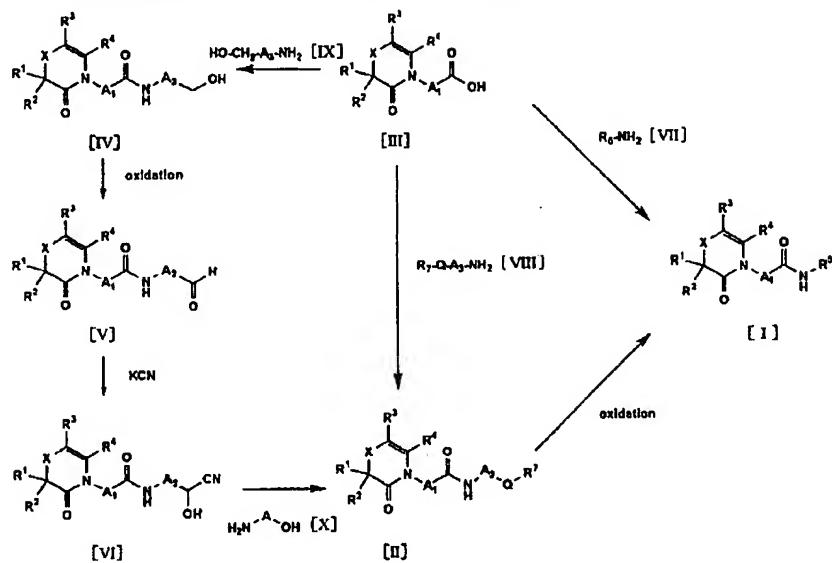
い。

【0046】本発明化合物の一般式 [I] で表される化合物は、例えば、以下の代表的な方法により、またはこ

の方法に準じて合成することができる。

【0047】

【化5】



【0048】上記方法には、次の3通りの合成経路が含まれる。

【0049】合成経路A：化合物[III] → 化合物[I]
合成経路B：化合物[III] → 化合物[II] → 化合物[I]

合成経路C：化合物[III] → 化合物[IV] → 化合物[V] → 化合物[VI] → 化合物[II] → 化合物[I]

【0050】これらの合成経路を次に具体的に説明する。

【0051】合成方法A：化合物[III]とアミン誘導体[VII]をアミド結合形成に汎用される方法を用いて縮合させ、本発明化合物[I]を得る。具体的には、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド等の脱水縮合剤を用いる方法、クロロギ酸イソブチル等の混合酸無水物法等が挙げられる。

【0052】合成方法B：化合物[III]とアミン誘導体[VIII]を合成方法Aと同様の方法にて縮合させ、本発明合成中間体[II]を得る。次いで、化合物[II]の水酸基を汎用される酸化方法（例えば、スワン酸化法、モファット酸化法、デスマーチン酸化法等）を用い酸化し、本発明化合物[I]を得る。

【0053】合成方法C：化合物[III]とアミン誘導

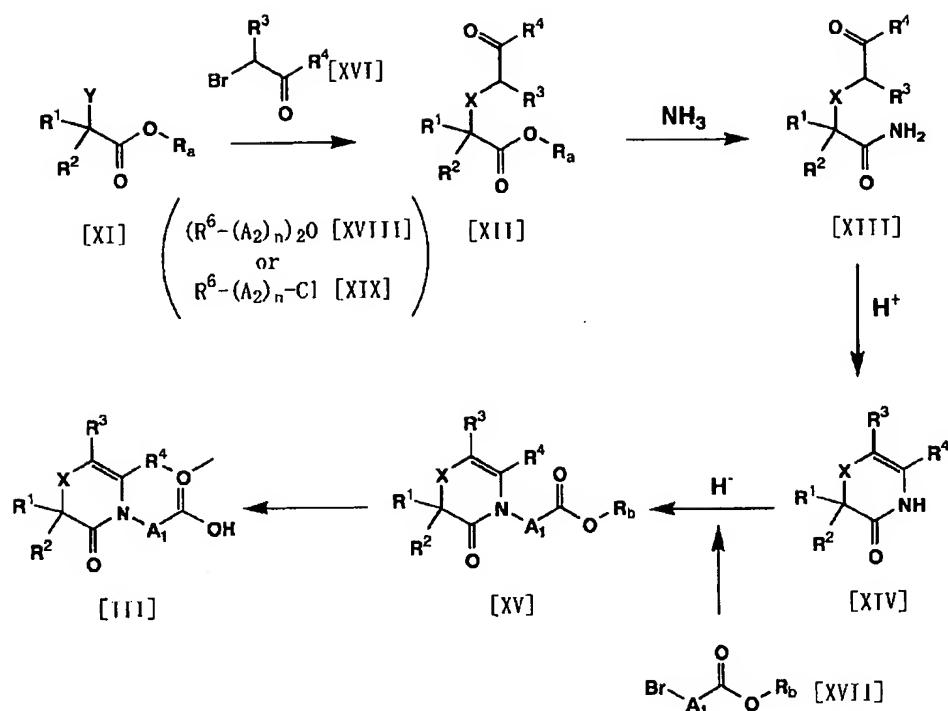
体[IX]を合成方法Aと同様の方法にて縮合させ、化合物[IV]を得る。次いで、化合物[IV]の水酸基を汎用される酸化方法（例えば、スワン酸化法、モファット酸化法、デスマーチン酸化法等）で酸化し、化合物[V]を得る。さらに、化合物[V]をシアノ化カリウムと反応させ、シアノヒドリン誘導体[VI]を得る。次いで、化合物[VI]を塩化アセチルおよび低級アルコール（例えば、エタノール等）と反応させイミノエステル誘導体とした後、これをアミノアルコール誘導体[X]と反応させて、本発明合成中間体[II]を得る。次いで、合成方法Bと同様の酸化方法を用いることで、本発明化合物[I]を得る。

【0054】ここで用いたアミン誘導体[VII]、[VIII]および[IX]は、WO93/25574、WO93/25574またはJ. Med. Chem., 33, 2707-2714 (1990)に記載の方法により合成することができる。

【0055】また、上記の化合物[III]は、例えば、下記の代表的な方法により、またはこの方法に準じて合成することができる。

【0056】

【化6】



【0057】上記合成経路中、XはSまたはR⁶-(A₂)_n-Nを示し、Yは-SH、-NH₂または-NHR(RはR⁶-(A₂)_n-N)を示す。R_aおよびR_bは同一または異なって低級アルキル基を示す。

【0058】この合成経路を具体的に説明する。

【0059】塩基性条件下、化合物[XI]を化合物[XV I]と反応させ、化合物[XII]を得る。(但し、Yが-NH₂の場合には、化合物[XI]を化合物[XVI]とを反応させた後、酸無水物[XVIII]または酸塩化物[XIX]を反応させ、化合物[XII]を得る。)次いで、化合物[XII]をアンモニアと反応させアミド誘導体[XIII]とした後、これを酸性条件下、加熱還流することで環化させ、化合物[XIV]を得る。引き続き、化合物[XIV]を金属水素化物の添加後、化合物[XV]と反応させ化合物[XV]を得る。化合物[XV]を塩基性条件下、エステル部分を加水分解し、化合物[III]を得る。

【0060】また、式[III]は、特開昭58-35176に記載の方法により合成することもできる。

【0061】化合物[I]は新規化合物であり、本発明化合物[I]の有用な合成中間体である。式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、A₁、A₃は、一般式[I]における定義と同義であり、また、本発明合成中間体[I]の好ましい例も、本発明化合物[I]の好ましい例として先に挙げたものに対応する化合物である。

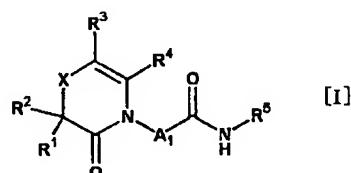
【0062】上記の方法により得られた化合物[I]および[II]は、常法により前述の様な塩類とすることができます。また、前述の様に一般式で表わされる化合物にはジアステレオ異性体および光学異性体が存在するが、それらはすべて本発明に含まれる。光学活性な原料を用

いると単一のジアステレオ異性体および光学異性体が得られるが、ラセミ体を原料として用いた場合には、汎用される方法、例えば光学分割等を用いる方法により各異性体を分離することができる。

【0063】従来技術の項で記載したように、3-オキソ-3、4-ジヒドロ-2H-1、4-チアジンや2-オキソ-1、2、3、4-テトラヒドロピラジンを主骨格とする化合物に関する研究はほとんどなされていない。

【0064】

【化7】



【0065】すなわち、本発明化合物は文献未知の新規化合物であり、その主骨格となる化学構造の特徴は一般式[I]に示したとおりであり、その研究の焦点は1)3-オキソ-3、4-ジヒドロ-2H-1、4-チアジン誘導体の4位の窒素原子または2-オキソ-1、2、3、4-テトラヒドロピラジン誘導体の1位の窒素原子に、アミドに変換されたカルボキシ低級アルキレン基を導入した新規化合物を創製すること、さらに、2)2-オキソ-1、2、3、4-テトラヒドロピラジン誘導体の4位の窒素原子に種々の置換基を導入した新規化合物を創製することにある。

【0066】本発明者等は、この2点に焦点を絞り鋭意

研究した結果、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

【0067】薬物の投与方法としては、活性体そのものを投与する方法と共に、生体内で分解し、活性体に変換される形、即ちプロドラッグの形で投与する方法も汎用されている。本発明化合物は分子中にカルボン酸基を含むが、本発明化合物は、カルボン酸の形態で投与できると共に、加水分解を受けカルボン酸に変換され得るエステルの形態でも投与することができる。また、本発明化合物が分子中にアミノ基またはヒドロキシ基を含む場合、本発明化合物はそれらの基を適切な保護基で保護した形態で投与されてもよい。

【0068】さらに、本発明化合物の有用性を調べるべく、本発明化合物のキマーゼ阻害効果を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、本発明化合物は優れたキマーゼ阻害効果を示した。キマーゼは、心血管系の組織を中心に消化管、皮膚、肺などの全身の組織に存在し、心血管病変、炎症、免疫機能、組織構築変などの生理機能の発揮に関与していることが報告されている（医学のあゆみ、743(10), 743(1995)）。また、キマーゼは、心筋梗塞、心不全、PTCA後の血管再狭窄などの発生（血管と内皮、5(5), 37(1995)）、高血圧（EBS Lett., 406, 301(1997)）、糖尿病合併症（Biol Chem Hoppe Seyler (GERMANY, WEST), 369 Suppl p299）、アレルギー性疾患（細胞内タンパク質分解、101-106頁、勝沼信彦著）、喘息（J.Pharmacol.Exp.Ther., 244(1), 133(1987)）などに関与していることが報告されており、キマーゼ阻害剤はそれらの疾患に対して有効であることが期待される。

【0069】本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用されている技術を用いて調製することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、低置換ヒドロキシプロビルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて用いて調製すればよい。また、点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を必要に応じて用い調製することができ、pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよく、

4~8の範囲がより好ましい。

【0070】本発明化合物の投与量は症状、年令、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当たり0.1~5000mg、好ましくは1~1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

【0071】以下に、本発明化合物の製造例、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

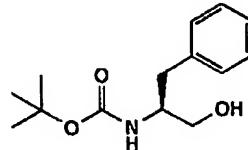
【0072】

【参考例】[製造例]以下、参考例1~33に「発明の詳細な説明」の項で詳述したアミン誘導体[VII]またはアミノアルコール誘導体[VIII]の合成例を示す。

【0073】参考例1

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロパノール（参考化合物1-1）

【化8】



(2S)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール(1.00g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(1.44g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を滴下し、30分間攪拌する。次いで、反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(1.70g)を得る。

【0074】mp 95.2~96.7°C

$[\alpha]_D^{20} -26.9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
1R (KBr, cm⁻¹) 3355, 1688, 1529, 1444, 1367, 1316, 1270, 1252, 1169, 1006, 702

【0075】以下、参考例1と同様に操作し、下記化合物を得る。

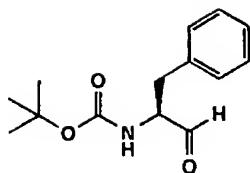
【0076】(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチル-1-ペンタノール（参考化合物1-2）

$[\alpha]_D^{20} -25.2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
1R (F i 1m, cm⁻¹) 3337, 2957, 2870, 1685, 1522, 1469

【0077】参考例2

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロパノール（参考化合物2-1）

【化9】



(2S)-2-(tert-butylcarbamoyl)-3-phenylpropanal (5.00g, 参考化合物1-1) のジメチルスルホキシド (100ml) 溶液にトリエチルアミン (17ml) を加える。次いで、反応溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (11.1g) を加え40分間攪拌する。反応溶液に水を加えジエチルエーテルで抽出する。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物 (4.48g)を得る。

【0078】

IR (KBr, cm⁻¹) 1731, 1672, 1561

【0079】以下、参考例2と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0080】(2S)-2-(tert-butylcarbamoyl)-3-aminopentan-2-one (参考化合物2-2)

$[\alpha]_D^{20} +1.8^\circ$ (c = 0.99, クロロホルム)

IR (F11m, cm⁻¹) 3349, 2960, 2871, 1708, 1512, 1391

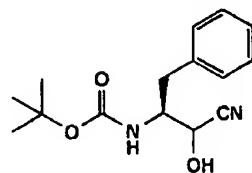
【0081】(2S)-2-(benzylcarbamoyl)-3-aminophenylpropanone (参考化合物2-3)

IR (F11m, cm⁻¹) 3331, 3063, 3030, 2949, 1706, 1604, 1585, 1517, 1454

【0082】参考例3

(2RS, 3S)-3-(tert-butylcarbamoyl)-2-hydroxy-4-phenylbutan-1-amine (参考化合物3-1)

【化10】



氷冷下、(2S)-2-(tert-butylcarbamoyl)-3-aminophenylpropan-2-one (2.00g, 参考化合物2-1) と水 (20ml) の懸濁液に亜硫酸水素ナトリウム (0.92g) の水 (5ml) 溶液を加えた後、室温まで昇温し一晩攪拌する。反応溶液に酢酸エチル

(100ml) を加え1時間攪拌後、シアノ化カリウム (0.58g) の水 (5ml) 溶液を加え、さらに4時間攪拌する。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し標記参考化合物 (1.18g)を得る。

【0083】以下、参考例3と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0084】(2RS, 3S)-3-(tert-butylcarbamoyl)-2-hydroxy-5-methylhexan-3-one (参考化合物3-2)

IR (F11m, cm⁻¹) 3350, 2960, 2872, 2248, 1688, 1523, 1454, 1393

【0085】(2RS, 3S)-3-(tert-butylcarbamoyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-hydroxybutan-3-one (参考化合物3-3)

mp 110-119.5°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3499, 3381, 2955, 2932, 2253, 1684, 1512

【0086】(2RS, 3S)-3-(tert-butylcarbamoyl)-2-hydroxy-5-phenylpentan-3-one (参考化合物3-4)

mp 62.0-73.0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3499, 3381, 2955, 2932, 2253, 1684, 1512

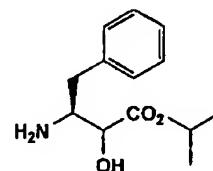
【0087】(2RS, 3S)-3-(benzylcarbamoyl)-2-hydroxy-4-phenylbutan-3-one (参考化合物3-5)

IR (F11m, cm⁻¹) 3331, 3063, 3030, 2949, 1706, 1604, 1585, 1517, 1454

【0088】参考例4

(2RS, 3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid isopropylester (参考化合物4-1)

【化11】



氷冷下、(2RS, 3S)-3-(tert-butylcarbamoyl)-2-hydroxy-4-phenylbutan-3-one (1.00g, 参考化合物3-1) のイソプロパノール (40ml) 溶液を塩化水素で飽和後、室温まで昇温し一晩攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物に0.1N塩酸を加え、室温で20分攪拌する。反応溶液をジエチルエーテルで洗浄後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え系内を塩基性とし、酢酸エチルで抽

抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(0.54g)を得る。

【0089】以下、参考例4と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0090】(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸イソプロピルエステル(参考化合物4-2)

IR (Film, cm⁻¹) 3360, 3298, 2956, 2870, 1733, 1590, 1468, 1386

【0091】(2RS, 3S)-3-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ酪酸イソプロピルエステル(参考化合物4-3)

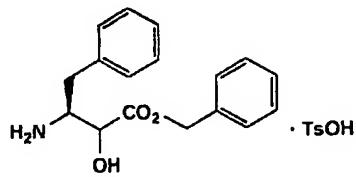
IR (KBr, cm⁻¹) 3360, 3302, 2983, 2836, 1732, 1594, 1491, 1229, 1207

【0092】(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-フェニル吉草酸イソプロピルエステル(参考化合物4-4)

IR (Film, cm⁻¹) 3499, 3381, 2955, 2932, 2253, 1684, 1512

【0093】参考例5
(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸ベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩(参考化合物5-1)

【化12】



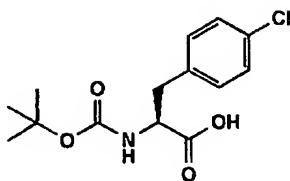
(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(1.42g, 参考化合物4-1)、p-トルエンスルホン酸・一水和物(1.37g)およびベンジルアルコール(6ml)のベンゼン(20ml)溶液をディーン-スターク装置を使用し、一晩かけて水、イソプロパノールを共沸蒸留で分離する。反応溶液にジエチルエーテルを加え析出した結晶をろ取する。標記参考化合物(1.68g)を得る。

【0094】mp 135.0-150.0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3335, 2923, 1742, 1631, 1499, 1172, 1125, 1037, 1012, 815, 699, 679

【0095】参考例6

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸(参考化合物6-1)

【化13】



p-クロロフェニルアラニン(1.00g)の水(5ml)懸濁液にトリエチルアミン(1.05ml)を加える。次いで、反応溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(1.20g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え3時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し、得られる残留物にクエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し、標記参考化合物(1.47g)を得る。

【0096】mp 108.9-112.4°C
[α]_D²⁰ +12.7° (c=1.0, メタノール)
IR (KBr, cm⁻¹) 3347, 2990, 2930, 1713, 1689, 1522

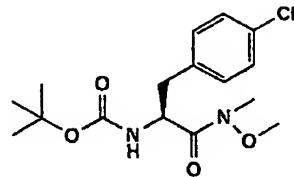
【0097】以下、参考例6と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0098】(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニル酪酸(参考化合物6-2)
[α]_D²⁰ +31.5° (c=0.54, クロロホルム)

IR (Film, cm⁻¹) 3322, 2978, 1716, 1497, 1455, 1368

【0099】参考例7
N¹-メチル-N¹-メトキシ-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオンアミド(参考化合物7-1)

【化14】



(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸(1.35g, 参考化合物6-1)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にカルボニルジイミダゾール(876mg)を加え30分間攪拌する。N, O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩(483mg)とジイソプロピルエチルアミン(941μl)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液を加え3日間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記参考化合物(1.53g)を得る。

【0100】mp 59.5-61.1°C

$[\alpha]_D^{20} + 2.6^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3352, 2983, 170
3, 1652, 1510

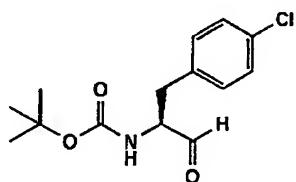
【0101】以下、参考例7と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0102】 $\text{N}^1\text{-メチル-N}^1\text{-メトキシカルボニルアミノ-4-フェニル酪酸アミド}$ (参考化合物7-2)
 $[\alpha]_D^{20} + 35.9^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3324, 2976, 293
4, 1712, 1662, 1497

【0103】参考例8
(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノール (参考化合物8-1)

【化15】



水素化リチウムアルミニウム (183mg) のジエチルエーテル (7.5ml) 懸濁液を-15°Cに冷却し、 $\text{N}^1\text{-メチル-N}^1\text{-メトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオンアミド}$ (1.5g, 参考化合物例7-1) のジエチルエーテル (7.5ml) 溶液を加える。反応溶液を-5°Cまで昇温し、30分間攪拌する。反応溶液に酢酸エチル (4ml) を加え5分間攪拌し、次いで、5%亜硫酸水素カリウム水溶液 (10ml) を加える。反応溶液に酢酸エチルを加え、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物 (1.16g)を得る。

【0104】mp 117, 3-120, 5°C

$[\alpha]_D^{20} - 35.3^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3366, 2984, 273
7, 1731, 1688, 1517

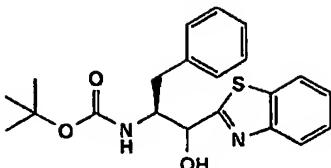
【0105】以下、参考例8と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0106】(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-フェニルブタノール (参考化合物8-2)

$[\alpha]_D^{20} + 15.5^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3350, 2977, 293
0, 1698, 1497

【0107】参考例9
(1RS, 2S)-1-(2-ベンゾチアゾリル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (参考化合物9-1)

【化16】



窒素雰囲気下、ベンゾチアゾール (0.74g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液をドライアイス/メタノールで冷却する。これに1.6M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (3.5ml) を滴下し、30分間攪拌する。反応溶液に (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (1.25g, 参考化合物2-1) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え、さらに4時間攪拌する。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し30分間攪拌する。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物 (0.93g)を得る。

【0108】IR (KBr, cm^{-1}) 3338, 169
1, 1497, 1392, 1367, 1168, 75
9, 700

【0109】以下、参考例9と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0110】(1RS, 2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-(2-チアゾリル)-1-プロパノール (参考化合物9-2)

【0111】(1RS, 2S)-1-(2-ベンゾオキサゾリル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (参考化合物9-3)

【0112】(1RS, 2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(2-オキサゾリル)-3-フェニル-1-プロパノール (参考化合物9-4)

【0113】参考例10
(1RS, 2S)-2-アミノ-1-(2-ベンゾチアゾリル)-3-フェニル-1-プロパノール 塩酸塩
(参考化合物10-1)

【化17】



氷冷下、(1RS, 2S)-1-(2-ベンゾチアゾリル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (0.64g, 参考化合物

9-1)に4N塩化水素／ジオキサン溶液(6.3ml)を加えた後、室温まで昇温し30分間搅拌する。反応溶液を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取する。標記参考化合物(0.56g)を得る。

【0114】IR(KBr, cm⁻¹) 2857, 1600, 1495, 1454, 1117, 1067, 759, 700

【0115】以下、参考例10と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0116】(1RS, 2S)-2-アミノ-3-フェニル-1-(2-チアゾリル)-1-プロパノール塩酸塩(参考化合物10-2)

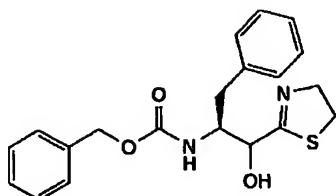
【0117】(1RS, 2S)-2-アミノ-1-(2-ベンゾオキサゾリル)-3-フェニル-1-プロパノール塩酸塩(参考化合物10-3)

【0118】(1RS, 2S)-2-アミノ-1-(2-オキサゾリル)-3-フェニル-1-プロパノール塩酸塩(参考化合物10-4)

【0119】参考例11

(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(参考化合物11-1)

【化18】



氷冷下、エタノール(7.60ml)の塩化メチレン(2.0ml)溶液に塩化アセチル(7.8ml)を加え、1.5分間搅拌する。反応溶液に(2RS, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンニトリル(2.00g, 参考化合物3-5)の塩化メチレン溶液(1.0ml)を加え一晩搅拌する。減圧濃縮し得られる残留物に塩化メチレン(3.0ml)を加える。この溶液を氷冷し、トリエチルアミン(3.60ml)を加え10分間搅拌する。反応溶液に2-アミノエタンチオール塩酸塩(1.46g)を加えた後、室温まで昇温し一晩搅拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(1.70g)を得る。

【0120】IR(Film, cm⁻¹) 3328, 3062, 3029, 2942, 1703, 1620, 1585, 1497, 1454

【0121】以下、参考例11と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0122】(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(参考化合物11-2)

IR(Film, cm⁻¹) 3318, 3062, 3028, 2972, 1706, 1670, 1585, 1496, 1454

【0123】(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(参考化合物11-3)

【0124】(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(3-オキサ-1-アズスピロ[4.4]ノン-1-エン-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(参考化合物11-4)

IR(Film, cm⁻¹) 3321, 3029, 2957, 1715, 1667, 1604, 1504, 1454

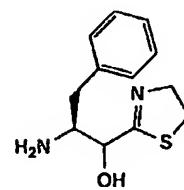
【0125】(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(参考化合物11-5)

IR(Film, cm⁻¹) 3330, 3063, 3030, 2958, 2927, 1714, 1614, 1514, 1454

【0126】参考例12

(1RS, 2S)-2-アミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(参考化合物12-1)

【化19】



(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(650mg, 参考化合物11-1)のアセトニトリル(1.0ml)溶液にヨウ化トリメチルシラン(1.0ml)を加え、30分間搅拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物に酢酸エチルを加え1N塩酸で抽出する。抽出液に炭酸水素ナトリウムを加え、系内を塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(323mg)を得る。

【0127】mp 82.3-90.0°C

IR (Film, cm⁻¹) 3320, 3024, 2916, 1649, 1578, 1542, 1495, 1453

【0128】以下、参考例1-2と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0129】(1RS, 2S)-2-アミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール (参考化合物1-2-2) IR (Film, cm⁻¹) 3400-2900, 1620, 1528, 1495, 1451

【0130】(1RS, 2S)-2-アミノ-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール (参考化合物1-2-3)

【0131】(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(3-オキサ-1-アズスピロ[4.4]ノン-1-エン-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール (参考化合物1-2-4)

IR (Film, cm⁻¹) 3286, 2955, 1659, 1603, 1524, 1496, 1454

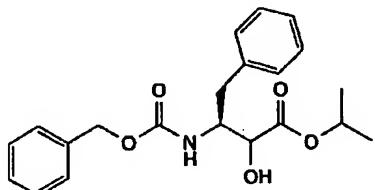
【0132】(1RS, 2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール (参考化合物1-2-5)

IR (KBr, cm⁻¹) 3350, 3280, 3028, 2922, 1612, 1559, 1496, 1456

【0133】参考例1-3

(2RS, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル (参考化合物1-3-1)

【化20】



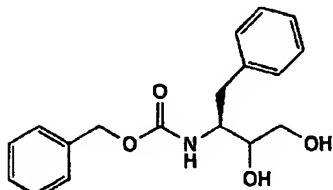
(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル (800mg, 参考化合物4-1) のジエチルエーテル (10ml) 溶液に水 (10ml) と炭酸ナトリウム (763mg) を加える。反応溶液にクロロギ酸ベンジル (691mg) を加え2時間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物 (1.02g)を得る。

【0134】IR (Film, cm⁻¹) 3360, 2981, 1726, 1520

【0135】参考例1-4

(2RS, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-フェニル-1, 2-ブタンジオール (参考化合物1-4-1)

【化21】



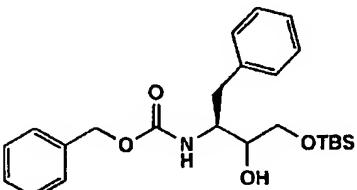
(2RS, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル (150mg, 参考化合物1-3-1) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液にエタノール (1ml) と臭化リチウム (36, 7mg) を加える。反応溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (42, 1mg) を加え、室温まで昇温する。反応溶液を一晩攪拌し水を加え、さらに1時間攪拌する。減圧濃縮し得られる残留物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物 (105mg)を得る。

【0136】IR (KBr, cm⁻¹) 3362, 3214, 2933, 2889, 1694, 1604, 1525

【0137】参考例1-5

(2RS, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-4-フェニル-2-ブタノール (参考化合物1-5-1)

【化22】



(2RS, 3S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-4-フェニル-1, 2-ブタンジオール (130mg, 参考化合物1-4-1) の塩化メチレン (2ml) 溶液にトリエチルアミン (69μl) と触媒量の4-ジメチルアミノビリジンを加える。反応溶液に塩化tert-ブチルジメチルシリル (68, 3mg) を加え一晩攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物 (149mg)を得る。

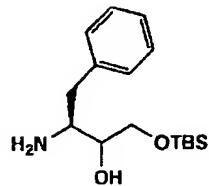
【0138】IR (Film, cm⁻¹) 3430, 2929, 2857, 1701, 1497

【0139】参考例1-6

(2RS, 3S)-3-アミノ-1-(tert-ブチルジ

メチルシリル)オキシ-4-フェニル-2-ブタノール
(参考化合物16-1)

【化23】



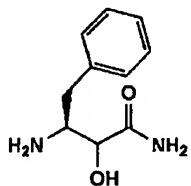
(2R,3S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-4-フェニル-2-ブタノール(130mg, 参考化合物15-1)のメタノール(5ml)溶液に5%パラジウムカーボン(130mg)を加え、水素雰囲気下(1気圧)、3時間攪拌する。反応溶液をろ過し、触媒を除去する。ろ液を減圧濃縮し、標記参考化合物(89.2mg)を得る。

【0140】IR (Film, cm⁻¹) 3433, 2928, 2884, 2857, 1698, 1497

【0141】参考例17

(2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(参考化合物17-1)

【化24】



(2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(200mg, 参考化合物4-1)のメタノール(3ml)溶液をアンモニアガスで飽和した後、封管し一晩攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し標記参考化合物(16.2mg)を得る。

【0142】IR (KBr, cm⁻¹) 3395, 3269, 2909, 1668, 1619, 1600, 1584

【0143】参考例18

(2R,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(参考化合物18-1)

【化25】



(2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエ斯特尔(100mg, 参考化

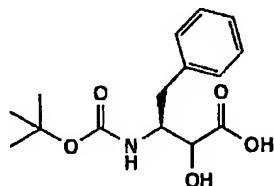
合物4-1)のテトラヒドロフラン溶液(1ml)に二炭酸ジ-tert-ブチル(101mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加え、3.5時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(121mg)を得る。

【0144】IR (Film, cm⁻¹) 3381, 2979, 2933, 1716, 1604, 1497

【0145】参考例19

(2R,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸(参考化合物19-1)

【化26】

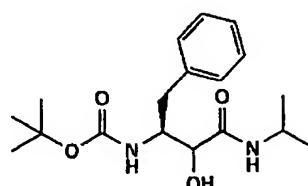


(2R,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(950mg)のメタノール(10ml)溶液に1N水酸化リチウム水溶液(4ml)を加え、3時間攪拌する。反応溶液をジエチルエーテルで洗浄した後、1N塩酸を加え系内を酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(801mg)を得る。

【0146】参考例20

N¹-イソプロピル-(2R,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(参考化合物20-1)

【化27】



(2R,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸(440mg, 参考化合物19-1)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にN-メチルモルホリン(200μl)を加え、-10℃に冷却する。反応溶液にクロロギ酸イソブチル(230μl)を加え20分間攪拌する。さらに、イソプロピルアミンとN-メチルモルホリン(200μl)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え2時間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄する。標記参考化合物(329mg)を得る。

【0147】mp 126.0-145.0℃

IR (KBr, cm⁻¹) 3444, 3310, 2979, 1705, 1678, 1634, 1526, 1496

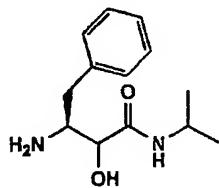
【0148】以下、参考例20と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0149】N¹, N¹-ジメチル-(2RS, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(参考化合物20-2)

【0150】参考例21

N¹-イソプロピル-(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(参考化合物21-1)

【化28】



N¹-イソプロピル-(2RS, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(300mg, 参考化合物20-1)に4M塩化水素/酢酸エチル(2ml)溶液を加え5時間攪拌する。減圧濃縮し得られる残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(212mg)を得る。

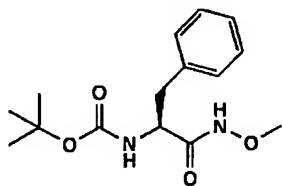
【0151】以下、参考例21と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0152】N¹, N¹-ジメチル-(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(参考化合物21-2)

【0153】参考例22

N¹-メトキシー-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロピオンアミド(参考化合物22-1)

【化29】



(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロピオン酸(1.00g)の塩化メチレン(7.5ml)溶液にN-メチルモルホリン(0.54ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(611mg)およびO-メチルヒドロキシアミン塩酸塩(350mg)を加える。反応溶液を氷冷し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミ

ド塩酸塩(867mg)を加え、室温まで昇温し一晩攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、0.1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(1.11g)を得る。

【0154】

[α]_D²⁰ -6.2° (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm⁻¹) 3334, 3241, 1667, 1522

【0155】以下、参考例22と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0156】N¹-メトキシー-N¹-メチル-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロピオンアミド(参考化合物22-2)

[α]_D²⁰ +4.3° (c=1.0, メタノール)

IR (F11m, cm⁻¹) 3323, 1712, 1662, 1496

【0157】(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-モルホリノ-3-フェニル-1-プロパノン(参考化合物22-3)

[α]_D²⁰ +9.0° (c=1.0, メタノール)

IR (F11m, cm⁻¹) 3306, 2975, 2929, 2859, 1708, 1640, 1495, 1454, 1391

【0158】(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-ピペリジノ-1-プロパノン(参考化合物22-4)

[α]_D²⁰ +1.8° (c=0.99, メタノール)

IR (F11m, cm⁻¹) 3293, 2975, 2936, 1708, 1632, 1494

【0159】(2S)-1-{(2S)-2-(アミノカルボニル)ピロリジン-1-イル}-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロパノン(参考化合物22-5)

IR (F11m, cm⁻¹) 3318, 1692, 1641, 1445, 1168, 752

【0160】参考例23

N¹-メトキシー-(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩(参考化合物23-1)

【化30】



N¹-メトキシー-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロピオンアミド(600mg, 参考化合物22-1)にトリフルオロ酢酸(4.

0ml) 加え 10 分間攪拌する。減圧濃縮し得られる残留物に酢酸エチルを加え、1N 塩酸で抽出する。抽出液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、系内を塩基性とし酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物 (70.8mg) を得る。

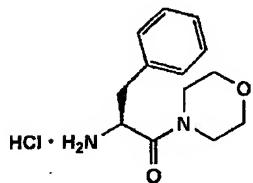
【0161】以下、参考例23と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0162】N¹-メトキシ-N¹-メチル-(2S)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩 (参考化合物23-2)

【0163】参考例24

(2S)-2-アミノ-1-モルホリノ-3-フェニル-1-プロパノン 塩酸塩 (参考化合物24-1)

【化31】



(2S)-2-(tert-butylsulfonyl)アミノ-1-モルホリノ-3-フェニル-1-プロパノン (3.10g, 参考化合物22-3) の酢酸エチル (7ml) 溶液に4N 塩化水素／酢酸エチル溶液 (7ml) を加え4時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し、標記参考化合物 (2.36g) を得る。

【0164】mp 232.4-236.6°C

$[\alpha]_{D}^{20} +63.9^{\circ}$ (c=1.00, メタノール)

IR (Film, cm⁻¹) 3050, 2856, 1659, 1597, 1573, 1506, 1468, 1453, 1442

【0165】以下、参考例24と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0166】(2S)-2-アミノ-3-フェニル-1-ピペリジノ-1-プロパノントリフルオロ酢酸塩 (参考化合物24-2)

mp 149-154°C

$[\alpha]_{D}^{20} +54.4^{\circ}$ (c=1.00, メタノール)

IR (Film, cm⁻¹) 3050, 2856, 1659, 1597, 1573, 1506, 1468, 1453, 1442

【0167】(2S)-2-アミノ-1-((2S)-2-(アミノカルボニル)ピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパノン 塩酸塩 (参考化合物24-3)

mp 120°C

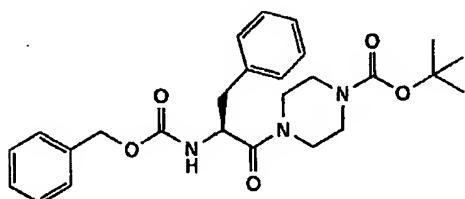
$[\alpha]_{D}^{20} -13.9^{\circ}$ (c=1.00, メタノール)

IR (KBr, cm⁻¹) 3700-2500, 1653, 1497

【0168】参考例25

(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-フェニル-1-プロパノン (参考化合物25-1)

【化32】



(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-フェニル-1-プロピオン酸 (2.99g) の塩化メチレン溶液 (30ml) にN-メチルモルホリン (1.3ml)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.03g)、tert-ブチルピペラジンカルボキシレート (2.24ml) を加える。反応溶液を氷冷し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.30g) を加え一晩攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、0.1N水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物 (4.68g) を得る。

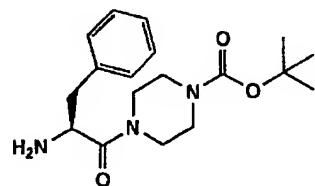
【0169】 $[\alpha]_{D}^{20} +14.4^{\circ}$ (c=1.00, メタノール)

IR (Film, cm⁻¹) 3292, 3007, 2976, 2930, 1699, 1640, 1529, 1497

【0170】参考例26

(2S)-2-アミノ-1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-フェニル-1-プロパノン (参考化合物26-1)

【化33】



(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-フェニル-1-プロパノン (4.2g, 参考化合物25-1) のエタノール溶液 (30ml) を窒素ガスで飽和させる。次いで、5%水酸化パラジウム／炭素 (2.1g) を加え、水素雰囲気下 (4.2kgf/cm⁻²) とし一晩攪拌する。反応溶液をろ過し、触媒を除去する。減圧濃縮し得られる残留物に酢酸エチルを

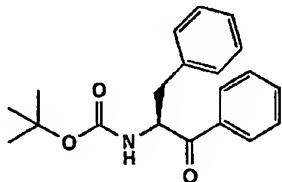
加え、10%クエン酸水溶液で抽出する。抽出液に炭酸水素ナトリウムを加え、系内を塩基性とし酢酸エチルで抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。標記参考化合物(1.32g)を得る。

【0171】IR(KBr, cm⁻¹) 3367, 1694, 1641, 1454, 1419

【0172】参考例27

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1,3-ジフェニル-1-プロパン(参考化合物27-1)

【化34】



N¹-メトキシ-N¹-メチル-(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロピオンアミド(700mg, 参考化合物22-2)の無水テトラヒドロフラン(10ml)溶液を-78℃に冷却し、1.8Nフェニルリチウム/シクロヘキサン/エーテル溶液(6.3ml)を加え2時間攪拌する。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(4.25mg)を得る。

【0173】mp 109.0-110.0℃

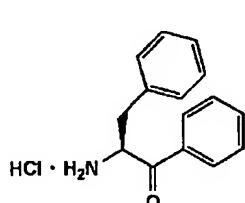
[α]_D²⁰ +15.6°(c=1.0, メタノール)

IR(KBr, cm⁻¹) 3353, 3325, 1685, 1597, 1530

【0174】参考例28

(2S)-2-アミノ-1,3-ジフェニル-1-プロパン 塩酸塩(参考化合物28-1)

【化35】



(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1,3-ジフェニルプロパン(300mg, 参考化合物27-1)の酢酸エチル(10ml)溶液に4N塩化水素/酢酸エチル溶液(8ml)を加え3時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をヘキサンで洗浄する。標記参考化合物(224mg)を得る。

【0175】mp 215.0-226.0℃

[α]_D²⁰ +72.4°(c=1.0, メタノール)

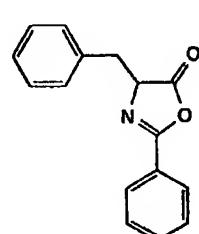
IR(KBr, cm⁻¹) 3065, 2820, 1690, 1594, 1497

【0176】参考例29

(4RS)-2-フェニル-4-フェニルメチル-5

(4H)-オキサゾロン(参考化合物29-1)

【化36】



窒素雰囲気下、N-ベンゾイル-DL-フェニルアラニン(5.39g)と無水酢酸(12.3g)の懸濁液を80℃で40分間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し、標記参考化合物(4.30g)を得る。

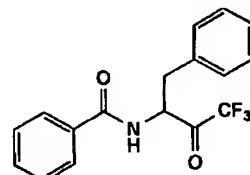
【0177】mp 70.0-72.0℃

IR(KBr, cm⁻¹) 1826, 1813, 1647, 1297, 1079, 1048, 902, 695

【0178】参考例30

(3RS)-3-ベンゾイルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(参考化合物30-1)

【化37】



窒素雰囲気下、(4RS)-2-フェニル-4-フェニルメチル-5(4H)-オキサゾロン(3.65g, 参考化合物29-1)の無水トリフルオロ酢酸(6.13g)溶液を一日攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物にシュウ酸(1.97g)を加える。120℃に加熱し、30分間攪拌する。反応溶液を氷冷し、水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(3.23g)を得る。

【0179】mp 148.5-157.0℃

IR(KBr, cm⁻¹) 3344, 1763, 1654, 1624, 1554, 1166, 1110, 695

【0180】以下、参考例30と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0181】(2RS)-2-ベンゾイルアミノ-4,4,5,5,6,6-ヘプタフルオロ-3-オキソ-1-フェニルヘキサン(参考化合物30-2)

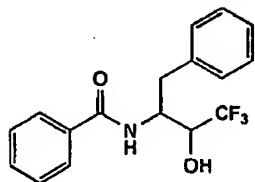
mp 120.0-125.0℃

IR (KBr, cm⁻¹) 3292, 3031, 2908, 1753, 1723, 1653, 1580, 1525, 1491, 1445, 1347

【0182】参考例31

(2RS, 3RS)-3-ベンゾイルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(参考化合物31-1)

【化38】



(3RS)-3-ベンゾイルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(3. 12g, 参考化合物30-1)のエタノール(25ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0. 37g)を加え、35°Cで4時間攪拌する。反応溶液を氷冷し、6N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(3. 00g)を得る。

【0183】mp 176. 0-183. 0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3309, 1646, 1538, 1237, 1261, 1190, 1133, 699

【0184】以下、参考例31と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0185】(2RS, 3RS)-2-ベンゾイルアミノ-4, 4, 5, 5, 6, 6-ヘプタフルオロー-3-ヒドロキシ-1-フェニルヘキサン(参考化合物31-2)

mp 152. 0-160. 0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3216, 3065, 3030, 2931, 1644, 1576, 1538, 1494, 1454, 1356

【0186】参考例32

(2RS, 3RS)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン 塩酸塩(参考化合物32-1)

【化39】



(2RS, 3RS)-3-ベンゾイルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(3. 00g, 参考化合物31-1), エタノール

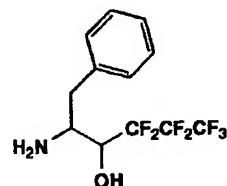
(60ml)および水(60ml)の懸濁液に12N塩酸(120ml)を加え、一日加熱還流する。放冷後、減圧濃縮し得られる残留物にジエチルエーテルを加え水で抽出する。抽出液を減圧濃縮し、標記参考化合物(1. 58g)を得る。

【0187】mp 218. 0-226. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3318, 3128, 2924, 1601, 1513, 1285, 1181, 1156

【0188】参考例33

(2RS, 3RS)-2-アミノ-4, 4, 5, 5, 6, 6-ヘプタフルオロー-3-ヒドロキシ-1-フェニルヘキサン(参考化合物33-1)

【化40】



(2RS, 3RS)-2-ベンゾイルアミノ-4, 4, 5, 5, 6, 6-ヘプタフルオロー-3-ヒドロキシ-1-フェニルヘキサン(1. 10g, 参考化合物31-2)の無水テトラヒドロフラン(20ml)溶液に水素化リチウムアルミニウム(118mg)を加え3日間攪拌する。反応溶液をセライトを用い、ろ過し、不純物を除去する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物にジエチルエーテルを加え、0. 1N塩酸で抽出する。抽出液に炭酸水素ナトリウムを加え系内を塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(1. 64mg)を得る。

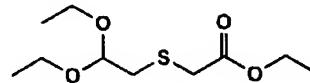
【0189】IR (Film, cm⁻¹) 3357, 3312, 3065, 2915, 2873, 1644, 1614, 1558, 1540, 1496

【0190】以下、参考例34~65に「発明の詳細な説明」の項で詳述したカルボン酸誘導体[III]の合成例を示す。

【0191】参考例34

2-(2, 2-ジエトキシエチルチオ)酢酸エチルエステル(参考化合物34-1)

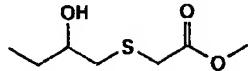
【化41】



チオグリコール酸エチル(5. 00g)とブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(8. 20g)のエタノール(150ml)溶液にナトリウムエトキシド(2. 83g)を加え、3時間加熱還流する。反応溶液を室温ま

で放冷し、反応溶液に水を加えジエチルエーテルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(5.75g)を得る。

【0192】IR (Film, cm⁻¹) 3439, 17



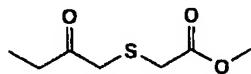
チオグリコール酸メチルエーテル(3.18g)のメタノール溶液(60ml)にナトリウムメトキシド(1.94g)を加え10分間攪拌する。次いで、2-ブチレンオキシド(3.1ml)を加え一晩攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(4.35g)を得る。

【0194】IR (Film, cm⁻¹) 3437, 1735, 1437, 1284

【0195】参考例36

2-(2-オキソブチルチオ)酢酸メチルエーテル(参考化合物36-1)

【化43】



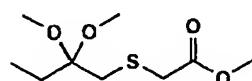
2-(2-ヒドロキシブチルチオ)酢酸メチルエーテル(6.00g, 参考化合物35-1)のジメチルスルホキシド(180ml)溶液にトリエチルアミン(28.3ml)を加える。反応溶液に三酸化イオウピリジン錯体(20.0g)を加え1時間攪拌する。反応溶液に水を加え20分間攪拌後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(5.93g)を得る。

【0196】IR (Film, cm⁻¹) 1736, 1710, 1588, 1436, 1410, 1351, 1280

【0197】参考例37

2-(2,2-ジメトキシブチルチオ)酢酸メチルエーテル(参考化合物37-1)

【化44】



2-(2-オキソブチルチオ)酢酸メチルエーテル(5.80g, 参考化合物36-1)のメタノール(60ml)溶液にオルトキ酸メチル(10.8ml)とp-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)を加え、2時間

35, 1478, 1445, 1273

【0193】参考例35

2-(2-ヒドロキシブチルチオ)酢酸メチルエーテル(参考化合物35-1)

【化42】

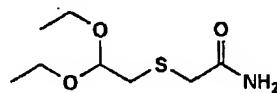
加熱還流する。反応溶液を0°Cに冷却し、ナトリウムメトキシド(1.98g)を加え20分間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し標記参考化合物(6.85g)を得る。

【0198】IR (Film, cm⁻¹) 1735, 1458, 1436, 1344, 1281, 1197, 1156

【0199】参考例38

2-(2,2-ジエトキシエチルチオ)酢酸アミド(参考化合物38-1)

【化45】



氷冷下、2-(2,2-ジエトキシエチルチオ)酢酸エチルエーテル(4.90g, 参考化合物34-1)のメタノール(100ml)溶液をアンモニアガスで20分間通じる。反応溶液を室温まで昇温し20時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(3.88g)を得る。

【0200】IR (Film, cm⁻¹) 3421, 3197, 1673, 1124, 1057

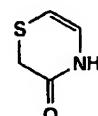
【0201】以下、参考例38と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0202】2-(2,2-ジメトキシブチルチオ)酢酸アミド(参考化合物38-2) IR (Film, cm⁻¹) 3368, 3174, 1643, 1460, 1431, 1403, 1385, 1345, 1304

【0203】参考例39

3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-3-オン(参考化合物39-1)

【化46】



2-(2,2-ジエトキシエチルチオ)酢酸アミド

(3. 19g, 参考化合物38-1) のトルエン(30mL) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物を触媒量加え、15時間加熱還流する。反応溶液を室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(1. 21g)を得る。

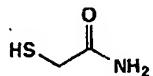
【0204】mp 73. 0-74. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3252, 3106, 3003, 1615, 1468, 1382, 1320, 1240

【0205】以下、参考例39と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0206】5-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物39-2)
IR (KBr, cm⁻¹) 3191, 3081, 1691, 1635, 1484, 1456, 1439, 1405, 1371, 1274, 1230

【0207】参考例40
2-メルカプト酢酸アミド(参考化合物40-1)

【化47】



チオグリコール酸メチルエステル(3. 00g)にアンモニアガスを4時間通じる。反応溶液に窒素を通じアンモニアと置換する。生成するメタノールを減圧留去し標記参考化合物(2. 15g)を得る。

【0208】IR (KBr, cm⁻¹) 3370, 2546, 1655, 1381, 1248

【0209】参考例41
5-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物41-1)

【化48】



2-メルカプト酢酸アミド(8. 00g, 参考化合物40-1)のエタノール(70mL)溶液にトリエチルアミン(4. 55g)を加えた後、臭化フェナシル(17. 5g)を加え4時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物に水、0. 1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をエタノール(200mL)に懸濁し、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)を加え、5日間加熱還流する。反応溶液を室温まで冷却し結晶を析出させる。結晶をろ取し

エタノールで洗浄する。標記参考化合物(1. 6g)を得る。

【0210】mp 158. 0-160. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3174, 3072, 1666, 1471

【0211】以下、参考例41と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0212】5-(4-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物41-2)
mp 142. 0-160. 0°C

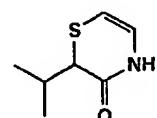
IR (KBr, cm⁻¹) 3072, 1659, 1459, 1157

5-(4-メトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物41-3)
mp 150. 0-152. 5°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3213, 1670, 1608, 1515

【0213】参考例42
(2RS)-2-イソプロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-1)

【化49】



窒素雰囲気下、リチウムジイソプロピルアミド(10. 4mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を-78°Cに冷却し、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(500mg, 参考化合物39-1)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下する。次いで、2-ブロモプロパン(640mg)を滴下し、3時間攪拌する。室温まで昇温し2日間攪拌後、氷冷下、水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(100mg)を得る。

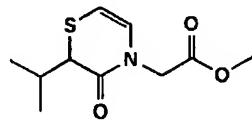
【0214】mp 101. 0-105. 5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3188, 1664, 1613

【0215】以下、参考例42と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0216】(2RS)-5-エチル-2-イソプロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-2)

【0217】(2RS)-2-イソプロピル-5-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-3)

mp 134. 5-140. 5°C
 IR (KBr, cm⁻¹) 3186, 3072, 1657, 1469, 1340
【0218】(2RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-4)
 IR (KBr, cm⁻¹) 3190, 3069, 1660, 1608, 1509, 1237
【0219】(2RS)-2-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-5)
 mp 99. 0-110. 0°C
 IR (KBr, cm⁻¹) 3187, 3066, 1660, 1607, 1513, 1256
【0220】(2RS)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-6)
 IR (KBr, cm⁻¹) 3238, 1664, 1445, 1381
【0221】(2RS)-2-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-7)
 IR (KBr, cm⁻¹) 3775, 3231, 3082, 2967, 2875, 1673, 1456, 1378
【0222】(2RS)-2-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-8)
 IR (KBr, cm⁻¹) 3189, 3073, 1670, 1614, 1387
【0223】(2RS)-2-(2-メトキシエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(参考化合物42-9)
 IR (F1m, cm⁻¹) 3238, 1674, 1618, 1117
【0224】参考例43
 2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸メチルエステル(参考化合物43-1)
【化50】



氷冷下、水素化ナトリウム(39mg)の無水テトラヒドロフラン(1ml)溶液に(2RS)-2-イソプロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-オン(70mg, 参考化合物42-1)の無水テトラヒドロフラン(1ml)溶液を加え10分間攪拌する。反応溶液にプロモ酢酸メチル(74. 3mg)を加え、室温まで昇

温し20分間攪拌する。反応溶液を氷冷し、水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を1N塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(90. 2mg)を得る。

【0225】IR (F1m, cm⁻¹) 1756, 1667, 1386, 1286

【0226】以下、参考例43と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0227】2-(2RS)-5-エチル-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸エチルエステル(参考化合物43-2)
 IR (F1m, cm⁻¹) 1752, 1669, 1465, 1368, 1200

【0228】2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸メチルエステル(参考化合物43-3)
 IR (F1m, cm⁻¹) 1754, 1674, 1209

【0229】2-(2RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸メチルエステル(参考化合物43-4)
 IR (F1m, cm⁻¹) 1754, 1673, 1508, 1365, 1213

【0230】2-(2RS)-2-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸メチルエステル(参考化合物43-5)
 mp. 99. 0-110. 0°C
 IR (F1m, cm⁻¹) 1753, 1671, 1609, 1511, 1364, 1248, 1210, 1117

【0231】2-(2RS)-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸メチルエステル(参考化合物43-6)
 IR (F1m, cm⁻¹) 1753, 1667, 1389, 1207

【0232】2-(2RS)-2-エチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸エチルエステル(参考化合物43-7)
 IR (F1m, cm⁻¹) 1749, 1667, 1455, 1385

【0233】2-(2RS)-3-オキソ-2-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)酢酸メチルエステル(参考化合物43-8)
 IR (F1m, cm⁻¹) 1754, 1668, 1619, 1208

【0234】 $2-(2RS)-2-(2\text{-メトキシエチル})-3\text{-オキソ}-3,4\text{-ジヒドロ}-2H-1,4\text{-チアジン}-4\text{-イル}$ 酢酸メチルエステル (参考化合物43-9)

IR (Film, cm⁻¹) 1753, 1668, 1387, 1208

【0235】(2RS)-2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) プロパン酸メチルエ斯特ル (参考化合物43-10)

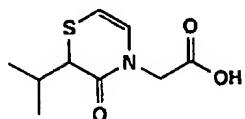
【0236】(2RS)-2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸エチルエ斯特ル (参考化合物43-11)

【0237】(2RS)-2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) -3-フェニルプロパン酸ベンジルエ斯特ル (参考化合物43-12)

【0238】参考例44

2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-1)

【化51】



氷冷下、2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸メチルエ斯特ル (7.0mg, 参考化合物43-1) のテトラヒドロフラン (0.15ml) 溶液にメタノール (0.15ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.34ml) を加えた後、室温まで昇温し15分間攪拌する。反応溶液にジエチルエーテルを加え水で抽出する。抽出液に2N塩酸を加え、系内を酸性とし酢酸エチルで抽出する。抽出液を饱和食盐水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し、標記参考化合物 (6.5, 7mg)を得る。

【0239】IR (KBr, cm⁻¹) 1733, 1627, 1390, 1201

【0240】以下、参考例44と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0241】2-(2RS)-5-エチル-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-2)

【0242】2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-3)

mp 107.5-111.0°C

IR (Film, cm⁻¹) 1749, 1627, 1185, 757

【0243】2-(2RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-4)

mp 139.5-146.0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3279, 1752, 1724, 1673, 1605, 1507

【0244】2-(2RS)-2-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-5)

IR (Film, cm⁻¹) 3440, 1732, 1609, 1510

【0245】2-(2RS)-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-3-オン) 酢酸 (参考化合物44-6)

mp 72.0-80.5°C

IR (Film, cm⁻¹) 1735, 1629, 1434, 1402, 1199

【0246】2-(2RS)-2-エチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-7)

IR (Film, cm⁻¹) 1731, 1662, 1393, 1355

【0247】2-(2RS)-3-オキソ-2-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-8)

【0248】2-(2RS)-2-(2-メトキシエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-9)

IR (Film, cm⁻¹) 3422, 1729, 1642, 1397, 1217

【0249】(2RS)-2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) プロパン酸 (参考化合物44-10)

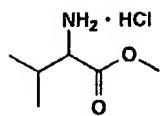
【0250】(2RS)-2-(2RS)-3,4-ジヒドロ-2-イソプロピル-3-オキソ-2H-1,4-チアジン-4-イル) 酢酸 (参考化合物44-11)

【0251】(2RS)-2-(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル) -3-フェニルプロパン酸 (参考化合物44-12)

【0252】参考例45

DL-バリンメチルエ斯特ル 塩酸塩 (参考化合物45-1)

【化52】



メタノール(50ml)を-15°Cに冷却後、塩化チオニル(21, 2g)を滴下し20分間攪拌する。反応溶液にDL-バリンを加え一晩攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し、得られる残留物にジエチルエーテルを加え結晶を析出させる。析出した結晶をろ取し、標記参考化合物(8.68g)を得る。

【0253】D-バリンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-2)

mp 162.5-166.0°C

$[\alpha]_D^{21} -24.0^\circ$ (c=2.0, メタノール)

IR (KBr, cm⁻¹) 3463, 2975, 198

1, 1740, 1595, 1508

【0254】以下、参考例45と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0255】L-バリンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-3)

【0256】グリシンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-4)

【0257】2-アミノイソ酪酸メチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-5)

mp 186.0-186.5°C

IR (KBr, cm⁻¹) 2960, 1748, 1596, 1522, 1468, 1438

【0258】(2RS)-2-アミノ酪酸メチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-6)

mp 148.0-149.1°C

IR (KBr, cm⁻¹) 2958, 1748, 1591, 1522, 1455

【0259】DL-イソロイシンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-7)

IR (KBr, cm⁻¹) 3416, 1745, 1595, 1510, 1442

【0260】DL-ロイシンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-8)

mp 136.5-138.9°C

IR (KBr, cm⁻¹) 2960, 1756, 1517, 1232

【0261】DL-シクロヘキシリグリシンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-9)

mp 150.0-157.0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 1740, 1590, 1522, 1442

【0262】DL-トレオニンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-10)

IR (KBr, cm⁻¹) 3441, 2633, 1752, 1594, 1509

【0263】(2RS)-2-アミノ-3-メトキシプロピオン酸メチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-11)

mp 138.2-139.4°C

IR (KBr, cm⁻¹) 2935, 1747, 1587, 1519, 1477, 1441

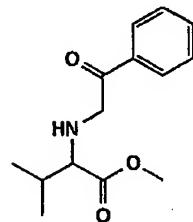
【0264】DL-フェニルグリシンメチルエステル 塩酸塩(参考化合物45-12)

IR (KBr, cm⁻¹) 1744, 1581, 1514, 1494, 1460, 1430

【0265】参考例46

(2RS)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物46-1)

【化53】



DL-バリンメチルエステル 塩酸塩(3.36g, 参考化合物45-1)の塩化メチレン(100ml)懸濁液にジイソプロピルエチルアミン(7.66ml)と2-ブロモアセトフェノン(4.2g)を加え、4日間加熱還流する。反応溶液を室温まで放冷し、ジエチルエーテルを加え、0.1N塩酸で抽出する。抽出液に炭酸水素ナトリウムを加え、系内を塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物(4.92g)を得る。

【0266】mp 32.5-50.8°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3334, 2964, 2614, 1730, 1687, 1598, 1448

【0267】以下、参考例46と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0268】(2R)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物46-2)

mp 41.5-46.0°C

$[\alpha]_D^{20} +33.6^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm⁻¹) 3333, 3085, 3029, 3000, 2971, 2954, 1727, 1685, 1596

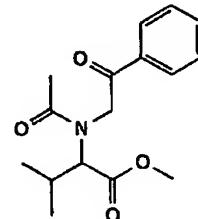
【0269】(2S)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物46-3)

mp 44.0-48.5°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3436, 3333, 295

4, 1727, 1685, 1596, 1580, 146
 8, 1449
 【0270】2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)
 アミノ酢酸エチルエステル(参考化合物46-4)
 【0271】2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)
 アミノイソ酪酸メチルエステル(参考化合物46-5)
 mp 51, 0-61, 0°C
 IR(KBr, cm⁻¹) 3327, 1725, 168
 3, 1593, 1450
 【0272】(2RS)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ酪酸メチルエステル(参考化合物46-6)
 IR(KBr, cm⁻¹) 3333, 1736, 169
 0, 1598, 1550, 1447
 【0273】(2RS, 3RS)-3-メチル-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノペンタン酸
 メチルエステル(参考化合物46-7)
 IR(Film, cm⁻¹) 3330, 1736, 169
 1, 1597, 1580, 1546, 1529, 150
 2
 【0274】(2RS)-4-メチル-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノペンタン酸メチル
 エステル(参考化合物46-8)
 IR(KBr, cm⁻¹) 3323, 1730, 168
 4, 1453
 【0275】(2RS)-2-シクロヘキシリ-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ酢酸メチ
 ルエステル(参考化合物46-9)
 IR(Film, cm⁻¹) 3323, 1727, 168
 7, 1597, 1581, 1495, 1450
 【0276】(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ酪酸メチ
 ルエステル(参考化合物46-10)
 mp 76, 0-78, 5°C
 IR(KBr, cm⁻¹) 3067, 1737, 160
 4, 1449
 【0277】(2RS)-3-メトキシ-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノプロピオン酸メチ
 ルエステル(参考化合物46-11)
 IR(KBr, cm⁻¹) 3345, 3061, 174
 0, 1691, 1598, 1581, 1449
 【0278】(2RS)-4-メトキシ-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ酪酸エチルエステル
 (参考化合物46-12)
 IR(Film, cm⁻¹) 3322, 1735, 168
 8, 1598, 1580, 1528, 1448
 【0279】(2RS)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ-2-フェニル酢酸メチルエステル
 (参考化合物46-13)
 mp 45, 0-54, 0°C

IR(KBr, cm⁻¹) 3332, 3083, 302
 3, 1741, 1686, 1597, 1580, 144
 7
 【0280】(2RS)-2-(2-オキソ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)エチル)アミノ
 イソ吉草酸メチルエステル(参考化合物46-14)
 mp 103, 0-104, 3°C
 IR(KBr, cm⁻¹) 3332, 2961, 284
 2, 1726, 1677, 1585, 1511, 146
 7
 【0281】(2RS)-2-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノイソ吉草酸
 メチルエステル(化合物46-15)
 IR(Film, cm⁻¹) 3338, 2960, 284
 0, 1732, 1679, 1595, 1516, 151
 4
 【0282】(2RS)-2-(2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノイソ吉草酸メチル
 エステル(化合物46-16)
 【0283】(2R)-2-(2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル)アミノイソ吉草酸メチル
 エステル(化合物46-17)
 【0284】参考例47
 (2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル))アミノイソ吉草酸メチルエ
 ステル(参考化合物47-1)
 【化54】



(2RS)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノイソ吉草酸メチルエステル(16.5g, 参考化合物46-1)の塩化メチレン(70ml)溶液にビリジン(10.7ml)を加える。反応溶液を氷冷し塩化アセチル(7.06ml)を加えた後、室温まで昇温し一晩攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物を酢酸エチルで希釈する。希釈溶液を塩酸、饱和炭酸水素ナトリウム水溶液、饱和食鹽水の順で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。希釈溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(18.6g)を得る。

【0285】mp 85, 5-86, 0°C
 IR(KBr, cm⁻¹) 1729, 1697, 1640
 【0286】以下、参考例47と同様に操作し、下記化合物を得る。
 【0287】(2R)-2-(N-アセチル-N-(2-

-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-2)
 $[\alpha]_D^{20} +70.7^\circ$ ($c=1.1$, メタノール)
IR (F i l m, cm^{-1}) 3454, 2965, 2875, 1738, 1702, 1653, 1598, 1449
【0288】(2S)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-3)
 $[\alpha]_D^{20} -74.5^\circ$ ($c=0.99$, メタノール)
IR (F i l m, cm^{-1}) 3460, 2964, 2875, 1739, 1701, 1653, 1598, 1581, 1449
【0289】2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ酢酸エチルエステル (参考化合物47-4)
【0290】2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ酪酸メチルエステル (参考化合物47-5)
IR (F i l m, cm^{-1}) 1736, 1698, 1649, 1596, 1580
【0291】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ酪酸メチルエステル (参考化合物47-6)
IR (F i l m, cm^{-1}) 1737, 1702, 1654, 1597, 1580, 1449
【0292】(2RS, 3RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ-3-メチルペンタン酸メチルエステル (参考化合物47-7)
IR (F i l m, cm^{-1}) 1739, 1702, 1657, 1598, 1581
【0293】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル (参考化合物47-8)
mp 66.6-68.3°C
IR (F i l m, cm^{-1}) 1729, 1702, 1635, 1582, 1471, 1452
【0294】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ-2-シクロヘキシリ酢酸メチルエステル (参考化合物47-9)
IR (F i l m, cm^{-1}) 3006, 1734, 1702, 1654, 1598, 1581
【0295】(2RS, 3RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ-3-tert-ブチルジメチルシリロキシ酪酸メチルエステル (参考化合物47-10)
IR (F i l m, cm^{-1}) 3062, 1745, 1708

5, 1660, 1598, 1581
【0296】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ-3-メトキシプロピオン酸メチルエステル (参考化合物47-11)
IR (F i l m, cm^{-1}) 1745, 1699, 1655, 1598, 1449
【0297】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ-4-メトキシ酪酸メチルエステル (参考化合物47-12)
IR (F i l m, cm^{-1}) 1736, 1702, 1658, 1597, 1580
【0298】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノ-2-フエニル酢酸メチルエステル (参考化合物47-13)
mp 133.5-136.0°C
IR (KBr, cm^{-1}) 3037, 3008, 1742, 1685, 1645, 1598, 1580
【0299】(2RS)-2-(N-イソブチリル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-14)
IR (F i l m, cm^{-1}) 1737, 1702, 1654, 1470
【0300】(2R)-2-(N-イソブチリル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-15)
 $[\alpha]_D^{20} +59.1^\circ$ ($c=1.0$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 1732, 1697, 1648, 1450
【0301】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピバロイル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-16)
【0302】(2RS)-2-(N-シクロヘキシリカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-17)
IR (F i l m, cm^{-1}) 2931, 2854, 1737, 1701, 1648, 1598, 1449
【0303】(2R)-2-(N-メトキシアセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-18)
 $[\alpha]_D^{20} +53.1^\circ$ ($c=1.0$, メタノール)
IR (F i l m, cm^{-1}) 2963, 2876, 2825, 1738, 1700, 1666, 1448
【0304】(2R)-2-(N-ベンゾイル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル) | アミノイソ吉草酸メチルエステル (参考化合物47-19)
 $[\alpha]_D^{20} +88.6^\circ$ ($c=1.0$, メタノール)
IR (F i l m, cm^{-1}) 2963, 1739, 1702, 1645, 1599, 1580, 1493, 1448

【0305】(2RS)-2-[N-(4-クロロベンジル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-20)
 IR(KBr, cm⁻¹) 1740, 1701, 1646, 1597
 【0306】(2RS)-2-[N-(4-メトキシベンジル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-21)
 IR(Film, cm⁻¹) 1740, 1707
 【0307】(2RS)-2-[N-(4-ニトロベンジル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-22)
 mp 117°C
 IR(KBr, cm⁻¹) 1743, 1711, 1657, 1600, 1531
 【0308】(2RS)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(3-フェニルプロパノイル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-23)
 IR(Film, cm⁻¹) 3379, 3061, 3027, 2963, 2874, 1738, 1701, 1656, 1449
 【0309】(2RS)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-フェノキシアセチル]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-24)
 mp 100.0-109.5°C
 IR(KBr, cm⁻¹) 3375, 3056, 2958, 2875, 1729, 1696, 1660, 1591, 1496
 【0310】(2RS)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ビリジカルボニル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-25)
 IR(Film, cm⁻¹) 1737, 1701, 1646, 1449
 【0311】(2RS)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(3-ビリジカルボニル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-26)
 IR(Film, cm⁻¹) 2964, 2875, 1740, 1701, 1645, 1590
 【0312】(2RS)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(4-ビリジカルボニル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-27)
 IR(Film, cm⁻¹) 2965, 2875, 1741, 1703, 1650, 1597, 1582

【0313】(2RS)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-フェニルスルホニル]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-28)
 IR(Film, cm⁻¹) 1740, 1707
 【0314】(2RS)-2-[N-アセチル-N-(2-オキソ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-29)
 IR(Film, cm⁻¹) 2964, 2840, 1739, 1696, 1652, 1586, 1540, 1506, 1456
 【0315】(2RS)-2-[N-ベンゾイル-N-(2-オキソ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-30)
 IR(KBr, cm⁻¹) 2964, 2840, 2645, 1742, 1696, 1642, 1586, 1540, 1506
 【0316】(2RS)-2-[N-メトキシアセチル-N-(2-オキソ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-31)
 IR(Film, cm⁻¹) 2962, 2829, 1740, 1692, 1664, 1586, 1506, 1453
 【0317】(2RS)-2-[N-アセチル-N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-32)
 IR(Film, cm⁻¹) 2964, 2875, 2841, 1738, 1691, 1650, 1596, 1547, 1517
 【0318】(2RS)-2-[N-ベンゾイル-N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-33)
 IR(Film, cm⁻¹) 3011, 2964, 2874, 2840, 1739, 1689, 1644, 1596, 1515
 【0319】(2RS)-2-[N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)-N-メトキシアセチル]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-34)
 IR(Film, cm⁻¹) 2962, 2839, 1738, 1688, 1596, 1553, 1516, 1454
 【0320】(2RS)-2-[N-ベンゾイル-N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル)]アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-35)

【0321】(2RS)-2-(N-メトキシアセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-36)

【0322】(2RS)-2-(N-ベンゾイル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-37)

【0323】(2R)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピリジルカルボニル);アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-38)

【0324】(2R)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(3-ピリジルカルボニル);アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-39)

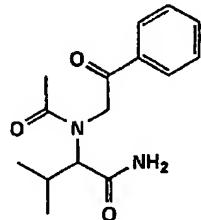
【0325】(2R)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(4-ピリジルカルボニル);アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-40)

(2R)-2-[N-アセチル-N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル);アミノイソ吉草酸メチルエステル(参考化合物47-41)

【0326】参考例48

(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-1)

【化55】



(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノイソ吉草酸メチルエステル(1.0g, 参考化合物47-1)のメタノール(5mL)溶液をアンモニアガスで飽和後、封管し6日間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカガルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(926mg)を得る。

【0327】IR(Film, cm⁻¹) 3121, 1659, 1448, 1297

【0328】以下、参考例48と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0329】(2R)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-2)

$[\alpha]_D^{20} +3.1^\circ$ (c=1.1, メタノール)

IR(KBr, cm⁻¹) 3215, 2965, 2874, 1668, 1449

【0330】(2S)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-3)

$[\alpha]_D^{20} -3.0^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR(KBr, cm⁻¹) 3233, 2964, 2874, 1670, 1449

【0331】2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ酢酸アミド(参考化合物48-4)

【0332】2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノイソ酢酸アミド(参考化合物48-5)

IR(Film, cm⁻¹) 3208, 1682, 1597, 1449

【0333】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ酢酸アミド(参考化合物48-6)

IR(Film, cm⁻¹) 3242, 1663, 1449

【0334】(2RS, 3RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ-3-メチルペンタン酸アミド(参考化合物48-7)

IR(Film, cm⁻¹) 3208, 1659, 1449

【0335】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ-4-メチルペンタン酸アミド(参考化合物48-8)

mp 166.7-170.7°C

IR(KBr, cm⁻¹) 3320, 3284, 1661, 1630, 1467, 1423

【0336】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ-2-シクロヘキシリ酢酸アミド(参考化合物48-9)

mp 175.0-192.3°C

IR(KBr, cm⁻¹) 3271, 3060, 3020, 1656, 1640, 1467

【0337】(2RS, 3RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ酢酸アミド(参考化合物48-10)

IR(Film, cm⁻¹) 3197, 3089, 1674, 1435

【0338】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ-3-メトキシプロピオン酸アミド(参考化合物48-11)

【0339】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル);アミノ-4-メトキシ酢酸アミド(参考化合物48-12)

IR(Film, cm⁻¹) 3246, 1666, 1448

【0340】(2RS)-2-(N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノ-2-フニル酢酸アミド(参考化合物48-13)
mp 174.5-176.5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3276, 3016, 1660, 1642, 1602, 1497

【0341】(2RS)-2-(N-ホルミル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-14)
IR (Film, cm⁻¹) 3212, 2964, 1666, 1449

【0342】(2RS)-2-(N-イソブチリル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-15)
【0343】(2R)-2-(N-イソブチリル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-16)
【0344】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピバロイル)アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-17)
IR (Film, cm⁻¹) 3338, 2965, 2875, 1668, 1650, 1643, 1633, 1469

【0345】(2RS)-2-(N-シクロヘキシカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-18)
IR (Film, cm⁻¹) 3260, 2931, 2854, 1664, 1449

【0346】(2RS)-2-(N-メトキシカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-19)
mp 133.5-136.0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3233, 2961, 1690, 1653, 1471

【0347】(2RS)-2-(N-エトキシカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-20)
IR (Film, cm⁻¹) 3345, 2965, 1681, 1448

【0348】(2R)-2-(N-メトキシアセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-21)
[α]_D²⁰ -0.8° (c=0.52, メタノール)
IR (Film, cm⁻¹) 3270, 2963, 2825, 1666, 1449

【0349】(2R)-2-(N-ベンゾイル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-22)
[α]_D²⁰ +12.1° (c=1.0, メタノール)
IR (Film, cm⁻¹) 3349, 2964, 1666

7, 1494, 1448

【0350】(2RS)-2-(N-(4-クロロベンゾイル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-23)
【0351】(2RS)-2-(N-(4-メトキシベンゾイル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-24)
【0352】(2RS)-2-(N-(4-ニトロベンゾイル)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-25)
【0353】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(3-フェニルプロパノイル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-26)
IR (Film, cm⁻¹) 3338, 3062, 3027, 2963, 2874, 1662, 1496, 1450

【0354】(2RS)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-27)
IR (Film, cm⁻¹) 3341, 2964, 1679, 1450

【0355】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-フェノキシアセチル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-28)
IR (Film, cm⁻¹) 3339, 3064, 3012, 2965, 2874, 1666, 1599, 1496, 1449

【0356】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-チエニルカルボニル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-29)
mp 137.0-138.5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3266, 2964, 1662, 1616, 1522, 1448

【0357】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピリジルカルボニル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-30)
【0358】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(3-ピリジルカルボニル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-31)
IR (Film, cm⁻¹) 3209, 2964, 1646

【0359】(2RS)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(4-ピリジルカルボニル)-アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-32)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3204, 1650, 1552, 1494, 1448
 【0360】(2RS)-2-[N-メタンスルホニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-33)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3212, 1659, 1448, 1292
 【0361】(2RS)-2-[N-ベンゼンスルホニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-34)
 【0362】(2RS)-2-[N-アセチル-N-(2-オキソ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-35)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3305, 2965, 2837, 1667, 1591, 1506, 1463
 【0363】(2RS)-2-[N-ベンゾイル-N-(2-オキソ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-36)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3304, 3010, 2964, 2837, 1672, 1650, 1594, 1552, 1504, 1454
 【0364】(2RS)-2-[N-メトキシアセチル-N-(2-オキソ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-37)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3304, 2964, 2830, 1666, 1591, 1552, 1504, 1462
 【0365】(2RS)-2-[N-アセチル-N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-38)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3325, 2964, 2839, 1684, 1636, 1596, 1516, 1464
 【0366】(2RS)-2-[N-ベンゾイル-N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-39)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3325, 3010, 2963, 2838, 1676, 1636, 1600, 1516, 1448
 【0367】(2RS)-2-[N-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル)-N-メトキシアセチル]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-40)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3326, 2964, 2936, 2836, 1670, 1596, 1516, 1466

4

【0368】(2RS)-2-[N-ベンゾイル-N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-41)

【0369】(2RS)-2-[N-メトキシアセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-42)

【0370】(2RS)-2-[N-ベンゾイル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-43)

【0371】(2R)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピリジルカルボニル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-44)

【0372】(2R)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(3-ピリジルカルボニル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-45)

【0373】(2R)-2-[N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(4-ピリジルカルボニル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-46)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3204, 1650, 1552, 1494, 1448

【0374】(2R)-2-[N-アセチル-N-(2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(参考化合物48-47)

【0375】参考例49

(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-1)

【化56】



(2RS)-2-[N-アセチル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)]アミノイソ吉草酸アミド(900mg, 参考化合物48-1)のトルエン(15ml)溶液に触媒量のp-トルエンスルホン酸一水和物を加え一晩加熱還流する。反応溶液を室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(757mg)を得る。

【0376】mp 181.5-185.0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3231, 1698, 1626, 1503

【0377】以下、参考例49と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0378】(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-2)
mp 152. 0-157. 5°C
 $[\alpha]_D^{20} -483. 6^\circ$ (c=1. 0, メタノール)
IR (KBr, cm⁻¹) 3184, 3085, 2971, 2931, 1957, 1887, 1694, 1644, 1468

【0379】(3S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-3)
mp 151. 5-155. 5°C
 $[\alpha]_D^{20} +470. 2^\circ$ (c=0. 99, メタノール)
IR (KBr, cm⁻¹) 3186, 3082, 2971, 2932, 1959, 1887, 1696, 1644, 1468, 1444

【0380】4-アセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-4)
mp 160. 0-195. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3190, 3088, 1694, 1674, 1509, 1478, 1460, 1445

【0381】4-アセチル-3, 3-ジメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-5)
mp 181. 0-185. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3184, 3088, 1874, 1652, 1446

【0383】(3RS)-4-アセチル-3-(1R S)-1-メチルプロビル)-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-7)
mp 176. 0-177. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3200, 3088, 1686, 1648, 1452

【0384】(3RS)-4-アセチル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-8)
mp 165. 0-173. 5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3196, 3088, 1689, 1674, 1649, 1470

【0385】(3RS)-4-アセチル-3-シクロヘキシリ-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-9)
mp 226. 5-228. 5°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3195, 3088, 1679, 1647, 1504, 1470, 1449

【0386】(3RS)-4-アセチル-3-(1R S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-10)
IR (F11m, cm⁻¹) 3222, 3109, 1683, 1463, 1446

【0387】(3RS)-4-アセチル-3-メトキシメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-11)
IR (F11m, cm⁻¹) 3230, 3110, 1684, 1654, 1558, 1540, 1447

【0388】(3RS)-4-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-12)
IR (F11m, cm⁻¹) 3223, 3109, 1682, 1651, 1446

【0389】(3RS)-4-アセチル-3, 6-ジフェニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-13)
mp 180°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3196, 3095, 1683, 1668, 1656, 1467, 1448

【0390】(3RS)-4-ホルミル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-14)
IR (F11m, cm⁻¹) 3229, 3102, 2967, 1680, 1643

【0391】(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-15)
IR (KBr, cm⁻¹) 3219, 3112, 1680, 1642, 1468

【0392】(3R)-4-イソブチリル-3-イソブロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-16)
 $[\alpha]_D^{20} -401. 6^\circ$ (c=0. 51, メタノール)
IR (F11m, cm⁻¹) 3218, 3104, 1682, 1467, 1446

【0393】(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-ビパロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-17)
mp 158. 3-167. 3°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3191, 3087, 2970, 2932, 1679, 1639, 1473

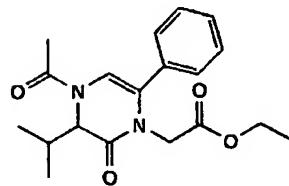
【0394】(3RS)-4-シクロヘキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-18)
mp 209. 1-211. 4°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3212, 3110, 292
4, 2859, 1676, 1643, 1601, 147
3, 1446
【0395】(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4 9-1
9)
mp 117. 5-127. 5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3188, 2962, 172
5, 1670, 1443
【0396】(3RS)-4-エトキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4 9-2
0)
mp 106. 5-108. 5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3192, 3088, 296
1, 2933, 1719, 1673, 1479
【0397】(3R)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3,
4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4 9-21)
[α]_D²⁰ -379. 3° (c=1. 3, メタノ
ル)
IR (Film, cm⁻¹) 3230, 3109, 296
5, 2932, 2823, 1686, 1655, 160
1, 1465, 1447
【0398】(3R)-4-ベンゾイル-3-イソプロ
ピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロピラジン(参考化合物4 9-22)
[α]_D²⁰ -430. 2° (c=1. 0, メタノ
ル)
IR (Film, cm⁻¹) 3216, 3102, 296
6, 1683, 1642, 1600, 1578, 146
4, 1447
【0399】(3RS)-4-(4-クロロベンゾイ
ル)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-23)
mp 175. 0-186. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3852, 1680, 164
6, 1590
【0400】(3RS)-3-イソプロピル-4-(4
-メトキシベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-24)
mp 202. 1-206. 6°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3855, 1676, 164
6, 1601

【0401】(3RS)-3-イソプロピル-4-(4
-ニトロベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-25)
mp 216. 4-221. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 1683, 1627, 160
3, 1522
【0402】(3RS)-3-イソプロピル-2-オキ
ソ-6-フェニル-4-(3-フェニルプロパノイル)-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物
4 9-26)
IR (Film, cm⁻¹) 3219, 3103, 302
6, 2964, 1932, 1684, 1651, 160
2
【0403】(3RS)-4-ベンジルオキシカルボニ
ル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-27)
mp 122. 0-124. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3218, 3104, 296
1, 1679, 1498
【0404】(3RS)-3-イソプロピル-2-オキ
ソ-4-フェノキシアセチル-6-フェニル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4 9-2
8)
mp 166. 2-171. 1°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3204, 3101, 296
3, 1684, 1652, 1596, 1494
【0405】(3RS)-3-イソプロピル-2-オキ
ソ-6-フェニル-4-(2-チエニルカルボニル)-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-29)
mp 139. 5-155. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3211, 1674, 1636
【0406】(3RS)-3-イソプロピル-2-オキ
ソ-6-フェニル-4-(2-ビリジルカルボニル)-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-30)
mp 195. 0-196. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3300-2000, 169
7, 1643
【0407】(3RS)-3-イソプロピル-2-オキ
ソ-6-フェニル-4-(3-ビリジルカルボニル)-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物4
9-31)
mp 170°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3210, 3104, 298
5, 2936, 1738, 1679, 1644, 158
6, 1503, 1464
【0408】(3RS)-3-イソプロピル-2-オキ

ゾ-6-フェニル-4-(4-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-32)
mp 199. 0-202. 5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3230, 3109, 3050, 2971, 1684, 1645, 1597, 1552, 1496, 1460
【0409】(3RS)-3-イソプロピル-4-メタノスルホニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-33)
【0410】(3RS)-4-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-34)
【0411】(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-35)
mp 197. 4-200. 4°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3227, 3110, 2965, 2829, 1678, 1652, 1585, 1516, 1466
【0412】(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-36)
IR (Film, cm⁻¹) 3219, 3102, 3011, 2965, 2936, 2840, 1683, 1644, 1583, 1514, 1466
【0413】(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-37)
mp 146. 6-149. 7°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3208, 3094, 2971, 2874, 2824, 1700, 1678, 1662, 1583, 1512, 1467
【0414】(3RS)-4-アセチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-38)
IR (Film, cm⁻¹) 3221, 3105, 3011, 2965, 2935, 2838, 1683, 1650, 1522, 1466
【0415】(3RS)-4-ベンゾイル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-39)
mp 135. 0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3228, 3109, 2963, 2872, 1679, 1643, 1599, 1534, 1490, 1466, 1442
【0416】(3RS)-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-40)
mp 137. 0-140. 2°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3209, 3096, 2963, 2831, 1674, 1648, 1586, 1526, 1470
【0417】(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-41)
【0418】(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-42)
【0419】(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-43)
【0420】(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-44)
【0421】(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-45)
【0422】(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-46)
【0423】(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(参考化合物49-47)
【0424】参考例50
† (3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル(参考化合物50-1)
【化57】



氷冷下、(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン(150mg、参考化合物49-1)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に60%水素化ナトリウム(27.9mg)を加え30分間攪拌する。反応溶液にブロモ酢酸エチル(77μL)を加えた後、室温まで昇温し1時間攪拌する。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。希釈溶液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(195mg)を得る。

【0425】mp 96.0-98.0°C
IR(KBr, cm⁻¹) 1751, 1686, 1666, 1645, 1576

【0426】以下、参考例50と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0427】{(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-2)

mp 115.7-118.0°C
 $[\alpha]_D^{20}$ -186.0° (c=1.0, メタノール)

IR(KBr, cm⁻¹) 3083, 2966, 2905, 2877, 1753, 1688, 1666, 1643

【0428】{(3S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-3)

mp 114.5-117.5°C
 $[\alpha]_D^{20}$ +181.7° (c=1.0, メタノール)

IR(KBr, cm⁻¹) 3083, 2966, 2905, 2877, 1753, 1689, 1668, 1644

【0429】(4-アセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)酢酸メチルエステル(参考化合物50-4)

IR(KBr, cm⁻¹) 1751, 1680

【0430】(4-アセチル-3, 3-ジメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)酢酸エチルエステル(参考化合物50-5)

IR(Film, cm⁻¹) 1749, 1681, 1549, 1446

【0431】{(3RS)-4-アセチル-3-エチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラ

ヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-6)

mp 126.0-128.0°C

IR(KBr, cm⁻¹) 1745, 1733, 1669, 1687, 1648, 1574, 1480

【0432】{(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-メチルプロピル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-7)

IR(Film, cm⁻¹) 1749, 1682, 1446

【0433】{(3RS)-4-アセチル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸メチルエステル(参考化合物50-8)

mp 127.5-134.0°C

IR(KBr, cm⁻¹) 3105, 1745, 1684, 1668, 1647, 1401

【0434】{(3RS)-4-アセチル-3-シクロヘキシル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-9)

mp 121.0-123.0°C

IR(Film, cm⁻¹) 3082, 1751, 1685, 1666, 1644, 1448

【0435】{(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-10)

IR(KBr, cm⁻¹) 1750, 1691, 1472

【0436】{(3RS)-4-アセチル-3-メトキシメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-11)

IR(Film, cm⁻¹) 1749, 1684, 1446

【0437】{(3RS)-4-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-12)

IR(Film, cm⁻¹) 1748, 1682, 1446

【0438】{(3RS)-4-アセチル-3, 6-ジフェニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル(参考化合物50-13)

mp 144.7-147.9°C

IR(Film, cm⁻¹) 3086, 3054, 1740, 1694, 1678, 1650, 1446

【0439】：(3RS)-4-ホルミル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル
(参考化合物50-14)

IR (Film, cm⁻¹) 2966, 1748, 1690, 1467, 1446

【0440】：(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸メチルエステル
(参考化合物50-15)

IR (Film, cm⁻¹) 1755, 1685, 1652

【0441】：(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル
(参考化合物50-16)

mp 69.5-74.0°C

$[\alpha]_D^{20} -165.5^\circ$ (c=0.52, メタノール)

IR (KBr, cm⁻¹) 1755, 1684, 1455

【0442】：(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-ビバロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル
(参考化合物50-17)

IR (Film, cm⁻¹) 2968, 2935, 2874, 1751, 1691, 1667, 1642

【0443】：(3RS)-4-シクロヘキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル
(参考化合物50-18)

mp 125.6-128.6°C

IR (KBr, cm⁻¹) 2934, 2861, 1749, 1686, 1667, 1645, 1470, 1450

【0444】：(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸メチルエステル
(参考化合物50-19)

IR (Film, cm⁻¹) 2960, 1755, 1720, 1692, 1445

【0445】：(3RS)-4-エトキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸メチルエステル
(参考化合物50-20)

IR (Film, cm⁻¹) 2964, 1755, 1714, 1693

【0446】：(3R)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル
(参考化合物50-21)

$[\alpha]_D^{20} -150.1^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm⁻¹) 2965, 2824, 1749, 1690, 1657

【0447】：(3R)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル
(参考化合物50-22)

mp 110.0-116.8°C

$[\alpha]_D^{20} -211.5^\circ$ (c=1.0, メタノール)

IR (KBr, cm⁻¹) 3108, 3059, 3030, 2968, 1747, 1672, 1647, 1600, 1579, 1492

【0448】：(3RS)-4-(4-クロロベンゾイル)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸メチルエステル
(参考化合物50-23)

mp 125.5-128.0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 1753, 1685, 1636, 1590

【0449】：(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸メチルエステル
(参考化合物50-24)

mp 179.6-185.8°C

IR (KBr, cm⁻¹) 1744, 1683, 1651, 1630, 1607

【0450】：(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-ニトロベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸メチルエステル
(参考化合物50-25)

mp 162.0-165.5°C

IR (KBr, cm⁻¹) 1760, 1688, 1638, 1600, 1524

【0451】：(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-フェニルプロパノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル
(参考化合物50-26)

mp 131.7-134.0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3086, 3032, 2967, 2941, 1745, 1669, 1645, 1600, 1577

【0452】：(3RS)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸メチルエステル
(参考化合物50-27)

IR (Film, cm⁻¹) 3032, 2963, 1755, 1714, 1692, 1446

【0453】：(3RS)-3-イソプロピル-2-オ

キソ-4-フェノキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル (参考化合物50-28)
mp 133, 8-137, 3°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3058, 2978, 1759, 1680, 1598, 1497
【0454】 [(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-チエニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸メチルエステル (参考化合物50-29)
IR (Film, cm⁻¹) 2962, 1752, 1690, 1630, 1516
【0455】 [(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ビリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸メチルエステル (参考化合物50-30)
IR (Film, cm⁻¹) 1753, 1688, 1600
【0456】 [(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ビリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸tert-ブチルエステル (参考化合物50-31)
IR (Film, cm⁻¹) 2972, 2934, 2875, 1741, 1690, 1671, 1648, 1588, 1467, 1446
【0457】 [(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ビリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸tert-ブチルエステル (参考化合物50-32)
IR (Film, cm⁻¹) 2971, 1741, 1688, 1651, 1596, 1550, 1447
【0458】 [(3RS)-3-イソプロピル-4-メタンスルホニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-33)
IR (Film, cm⁻¹) 2967, 2934, 2875, 1747, 1690, 1492, 1467
【0459】 [(3RS)-4-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-34)
IR (Film, cm⁻¹) 3062, 2968, 2875, 1749, 1691, 1468, 1449
【0460】 [(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-35)
mp 129, 8-134, 2°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3083, 2962, 288

7, 2838, 1738, 1692, 1668, 1587, 1509, 1458
【0461】 [(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-36)
mp 161, 0-165, 4°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3097, 2981, 2957, 2826, 1749, 1670, 1648, 1586, 1559, 1540, 1508, 1490, 1458
【0462】 [(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-37)
IR (Film, cm⁻¹) 2964, 2828, 1748, 1691, 1582, 1540, 1507, 1464
【0463】 [(3RS)-4-アセチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-38)
IR (Film, cm⁻¹) 2965, 2937, 2838, 1748, 1682, 1653, 1603, 1582, 1517, 1465
【0464】 [(3RS)-4-ベンゾイル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-39)
mp 147, 7-149, 8°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3086, 2965, 2938, 2874, 2842, 1746, 1669, 1648, 1602, 1583, 1519, 1493, 1465, 1449
【0465】 [(3RS)-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-40)
IR (Film, cm⁻¹) 2964, 2936, 2837, 1747, 1689, 1657, 1603, 1582, 1547, 1517, 1466
【0466】 [(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-41)
IR (KBr, cm⁻¹) 3083, 3057, 296

2, 1755, 1667, 1643, 1600, 149
6, 1226.

【0467】 [(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-42)

【0468】 [(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-43)

mp 123, 0-124, 0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3103, 3059, 2957, 2890, 2870, 1752, 1672, 1645, 1492

【0469】 [(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸tert-ブチルエステル (参考化合物50-44)

mp 113, 9-117, 0°C

IR (KBr, cm⁻¹) 2971, 2930, 1753, 1691, 1669, 1640, 1439

【0470】 [(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸tert-ブチルエステル (参考化合物50-45)

IR (F11m, cm⁻¹) 2972, 2930, 1742, 1690, 1674, 1649, 1387, 1230, 1155, 756, 702

【0471】 [(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ピリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸tert-ブチルエステル (参考化合物50-46)

IR (F11m, cm⁻¹) 1741, 1690, 1388, 1230, 1155, 756

【0472】 [(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (参考化合物50-47)

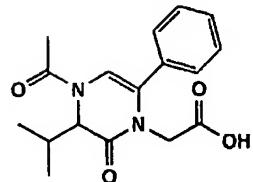
$[\alpha]_D^{20} -173, 2^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (F11m, cm⁻¹) 1752, 1684, 1599, 1579

【0473】参考例51

[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-1)

【化58】



[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸エチルエステル (185mg, 参考化合物50-1) のエタノール (5ml) 溶液に4N水酸化リチウム水溶液 (0.4ml) を加え35分間攪拌する。反応溶液に1N塩酸を加え系内を酸性とし酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し、標記参考化合物 (167mg) を得る。

【0474】 IR (F11m, cm⁻¹) 3400-2000, 1743, 1691, 1640, 1495, 1446

【0475】 以下、参考例51と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0476】 [(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-2)

$[\alpha]_D^{20} +186, 6^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (F11m, cm⁻¹) 3450, 2968, 1725, 1681, 1617

【0477】 [(3S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-3)

$[\alpha]_D^{20} -178, 9^\circ$ (c = 1.0, メタノール)

IR (F11m, cm⁻¹) 2966, 2606, 1742, 1683, 1467, 1447

【0478】 (4-アセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸 (参考化合物51-4)

mp 210°C

IR (KBr, cm⁻¹) 3250-2500, 1739, 1684, 1665, 1614

【0479】 (4-アセチル-3, 3-ジメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸 (参考化合物51-5)

IR (F11m, cm⁻¹) 3016, 1676, 1558, 1385

【0480】 [(3RS)-4-アセチル-3-エチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-1)

6)
mp 203. 5-206. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 1748, 1674, 1624, 1450
【0481】 [(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-メチルプロピル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-7)
IR (KBr, cm⁻¹) 1742, 1683, 1395
【0482】 [(3RS)-4-アセチル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-8)
IR (Film, cm⁻¹) 1742, 1687, 1393
【0483】 [(3RS)-4-アセチル-3-シクロヘキシル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-9)
IR (KBr, cm⁻¹) 1743, 1688, 1448
【0484】 [(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-10)
mp 92. 0-101. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 1745, 1677, 1628, 1404
【0485】 [(3RS)-4-アセチル-3-メトキシメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-11)
IR (Film, cm⁻¹) 3015, 1741, 1686, 1657, 1492, 1447
【0486】 [(3RS)-4-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-12)
mp 107. 5-118. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 1740, 1684, 1646, 1497, 1487
【0487】 [(3RS)-4-アセチル-3, 6-ジフェニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-13)
IR (Film, cm⁻¹) 3022, 1738, 1682, 1495, 1447
【0488】 [(3RS)-4-イソブチリル-3-イソブロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-14)
IR (KBr, cm⁻¹) 3500-2500, 1748, 1690, 1470, 1448
【0489】 [(3R)-4-イソブチリル-3-イソブロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-15)
 $[\alpha]_D^{20} -158. 8^\circ$ (c=0. 53, メタノール)
IR (KBr, cm⁻¹) 3500-2800, 1744, 1687
【0490】 [(3RS)-3-イソブロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-ピバロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-16)
IR (Film, cm⁻¹) 2968, 1745, 1690, 1664, 1446
【0491】 [(3RS)-4-シクロヘキシカルボニル-3-イソブロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-17)
IR (Film, cm⁻¹) 3410, 2933, 2856, 1685, 1674, 1646, 1558, 1540, 1506, 1496, 1447
【0492】 [(3RS)-3-イソブロピル-4-メトキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-18)
mp 159. 0-162. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 2969, 1745, 1710, 1616, 1448
【0493】 [(3RS)-4-エトキシカルボニル-3-イソブロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-19)
mp 172. 3-174. 5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 2983, 2938, 1751, 1711, 1661, 1629
【0494】 [(3R)-3-イソブロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-20)
 $[\alpha]_D^{20} -95. 8^\circ$ (c=0. 99, メタノール)
IR (Film, cm⁻¹) 3500, 2966, 1742, 1686, 1653, 1447
【0495】 [(3R)-4-ベンゾイル-3-イソブロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物51-21)
 $[\alpha]_D^{20} -221. 9^\circ$ (c=1. 0, メタノ-

ル)
IR (KBr, cm⁻¹) 3087, 2960, 1746, 1670, 1605, 1572, 1492, 1448
【0496】{(3RS)-4-(4-クロロベンゾイル)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-22)
mp 181. 5-183. 5°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3150, 1751, 1692, 1668, 1626
【0497】{(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-23)
mp 186. 5-188. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3500-2200, 1737, 1688, 1611
【0498】{(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-ニトロベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-24)
mp 186. 5-188. 0°C
IR (F11m, cm⁻¹) 3500-2200, 1737, 1688, 1611
【0499】{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-フェニルプロパノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-25)
IR (F11m, cm⁻¹) 2963, 1742, 1685, 1549, 1448
【0500】{(3RS)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-26)
mp 182. 0-192. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 2966, 2725, 1754, 1713, 1625, 1448
【0501】{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-4-フェノキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-27)
【0502】{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-チエニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-28)
IR (F11m, cm⁻¹) 2966, 1745, 1692, 1632, 1516, 1446
【0503】{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ビリジルカルボニル)}

-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-29)
IR (F11m, cm⁻¹) 3500-2200, 1734, 1684
【0504】{(3RS)-3-イソプロピル-4-メタンスルホニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-30)
IR (F11m, cm⁻¹) 3400-2750, 1748, 1660, 1636, 1447
【0505】{(3RS)-4-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-31)
IR (F11m, cm⁻¹) 3400-2750, 1748, 1660, 1636, 1447
【0506】{(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-32)
IR (F11m, cm⁻¹) 2966, 1688, 1583, 1507, 1463
【0507】{(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-33)
mp 240. 0°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3515, 2969, 1664, 1585, 1508, 1465
【0508】{(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-34)
IR (F11m, cm⁻¹) 2968, 2831, 1688, 1649, 1584, 1503, 1464
【0509】{(3RS)-4-アセチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-35)
IR (F11m, cm⁻¹) 3019, 2967, 1736, 1686, 1649, 1632, 1517, 1465
【0510】{(3RS)-4-ベンゾイル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル} 酢酸(参考化合物51-36)
IR (F11m, cm⁻¹) 3018, 2965, 2840, 1742, 1689, 1666, 1644, 1601, 1578, 1517, 1464, 1447
【0511】{(3RS)-6-(3, 4-ジメトキシ

フェニル) -3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル) 酢酸 (参考化合物 51-37)

IR (Film, cm⁻¹) 2966, 2838, 1739, 1687, 1652, 1605, 1584, 1517, 1465

【0512】 [(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物 51-38)

[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物 51-39)

【0513】 [(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物 51-40)

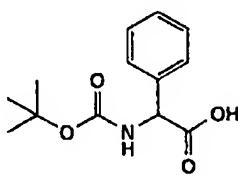
【0514】 [(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ビリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物 51-41)

【0515】 [(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物 51-42)

【0516】 参考例 52

D L-N-tert-ブトキシカルボニルフェニルグリシン (参考化合物 52-1)

【化59】



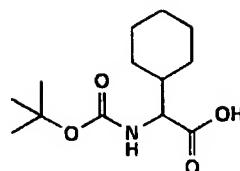
D L-フェニルグリシン (15.1g) のテトラヒドロフラン (100ml) 懸濁液にトリエチルアミン (14.4ml) と水 (50ml) を加える。反応溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (22.9g) を加え一晩攪拌する。反応溶液にジエチルエーテルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出する。抽出液に10%クエン酸水溶液を加え系内を酸性とし酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物 (25g) を得る。

【0517】 IR (Film, cm⁻¹) 3300, 1720, 1657, 1497, 1455

【0518】 参考例 53

D L-N-tert-ブトキシカルボニルシクロヘキシルグリシン (参考化合物 53-1)

【化60】

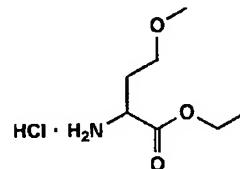


窒素雰囲気下、D L-N-tert-ブトキシカルボニルフェニルグリシンのエタノール (80ml) 溶液に5%ロジウム/アルミナ (3.00g) を加える。系内を水素に置換し加圧 (4.0kgf/cm²) し、1.0日間攪拌後、5%ロジウム/アルミナをろ過により除去する。減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物 (25.0g) を得る。

【0519】 参考例 54

(2RS)-2-アミノ-4-メトキシ酪酸エチルエステル 塩酸塩 (参考化合物 54-1)

【化61】



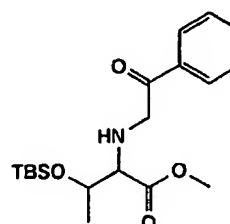
氷冷下、N-(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステルのテトラヒドロフラン溶液に水素化ナトリウム (1.8g) を加えた後、室温に昇温し1時間攪拌する。反応溶液に2-ブロモエチルメチルエーテル (4.22ml) を加え、一晩加熱還流する。室温まで冷却し0.1N塩酸を加え4時間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、0.1N塩酸で抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物に4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、再度減圧濃縮する。標記参考化合物 (2.67g) を得る。

【0520】 IR (Film, cm⁻¹) 3418, 1746, 1595, 1504

【0521】 参考例 55

(2RS, 3RS)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ酪酸メチルエステル (参考化合物 55-1)

【化62】



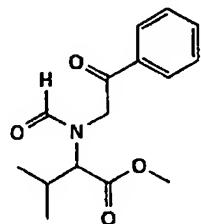
(2R,S,3R,S)-3-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ酪酸メチルエステル(3.70g, 参考化合物46-10)の塩化メチレン溶液(35ml)にジイソプロピルエチルアミン(3.1ml)を加える。反応溶液を氷冷し、トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリルエ斯特尔(4.06ml)を加えた後、室温まで昇温し一晩攪拌する。反応溶液にジエチルエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(4.21g)を得る。

【0522】IR(F11m, cm⁻¹) 3342, 3062, 1742, 1693, 1598, 1580

【0523】参考例56

(2R,S)-2-(N-ホルミル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル))アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(参考化合物56-1)

【化63】



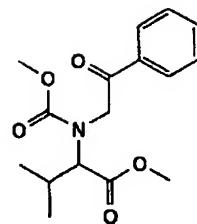
氷冷下、1,1'-オキサリルジイミダゾールのアセトニトリル懸濁液にぎ酸(0.46ml)を加え5分間攪拌する。室温まで昇温し15分間攪拌後、(2R,S)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(3.00g, 参考化合物46-1)を加え2時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物を酢酸エチルで希釈する。希釈溶液を水、0.1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(2.60g)を得る。

【0524】IR(F11m, cm⁻¹) 2965, 2875, 1740, 1703, 1677, 1598, 1582, 1449

【0525】参考例57

(2R,S)-2-(N-メトキシカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル))アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(参考化合物57-1)

【化64】



(2R,S)-2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(2.0g, 参考化合物46-1)の酢酸エチル(20ml)溶液に水(4ml)、炭酸ナトリウム(1.87ml)を加える。反応溶液にクロロギ酸メチルエ斯特尔(1.12ml)を加え1日攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(2.45g)を得る。

【0526】IR(F11m, cm⁻¹) 2960, 1739, 1710, 1452

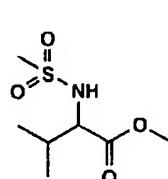
【0527】以下、参考例57と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0528】(2R,S)-2-(N-エトキシカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル))アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(参考化合物57-2)
IR(F11m, cm⁻¹) 2965, 1739, 1708, 1598, 1448

【0529】(2R,S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル))アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(参考化合物57-3)
IR(F11m, cm⁻¹) 2963, 1736, 1702, 1598, 1449

【0530】(2R,S)-2-(N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-チエニルカルボニル))アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(参考化合物57-4)
IR(F11m, cm⁻¹) 2963, 1738, 1702, 1628, 1521

【0531】参考例58
(2R,S)-2-(N-メタンスルホニル)アミノイソ吉草酸メチルエ斯特尔(参考化合物58-1)
【化65】



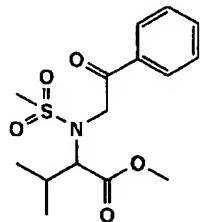
D,L-バリンメチルエ斯特尔 塩酸塩(3.35g, 参考化合物45-1)の塩化メチレン(70ml)溶液にトリエチルアミン(6.7ml)を加える。反応溶液を氷冷

し、塩化メタンスルホニル（1.9ml）を加え、一晩攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、0.1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物（4.00g）を得る。

【0532】IR (Film, cm⁻¹) 3287, 3024, 2967, 2877, 1793

【0533】参考例59
（2RS）-2-（N-メタンスルホニル-N-（2-オキソ-2-フェニルエチル）アミノイソ吉草酸メチルエステル（参考化合物59-1）

【化66】



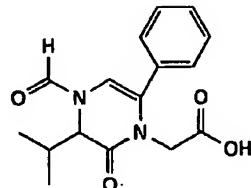
氷冷下、（2RS）-2-（N-メタンスルホニル）アミノイソ吉草酸メチルエステル（2.5g、参考化合物58-1）のジメチルホルムアミド（3.0ml）溶液に水素化ナトリウム（574mg）を加え20分間攪拌する。反応溶液に臭化フェナシルを加え、70°Cで2日間攪拌する。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物（3.00g）を得る。

【0534】IR (Film, cm⁻¹) 2968, 2877, 1740, 1703, 1598, 1581, 1450

【0535】参考例60

{(3RS)-4-ホルミル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸（参考化合物60-1）

【化67】



{(3RS)-4-ホルミル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸エチルエステル（1.96g、参考化合物50-1）のエタノール（1.4ml）溶液に炭酸カリウム（983mg）と水（6ml）を加え一晩攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え水で抽出する。抽

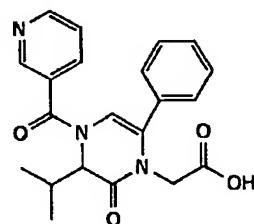
出液に10%クエン酸水溶液を加え系内を酸性し、酢酸エチルで再度抽出する。抽出液を水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記参考化合物（0.90g）を得る。

【0536】IR (Film, cm⁻¹) 2967, 2608, 1684, 1447

【0537】参考例61

{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-（3-ピリジルカルボニル）-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸（参考化合物61-1）

【化68】



{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-（3-ピリジルカルボニル）-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸-tert-ブチルエステル（3.00mg、参考化合物50-31）に4N塩化水素/酢酸エチル溶液（4.00ml）を加え、4時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物をジエチルエーテル/n-ヘキサンで洗浄する。標記参考化合物（1.29g）を得る。

【0538】mp 230-240°C
IR (KBr, cm⁻¹) 3056, 2965, 2879, 1682, 1603, 1543, 1465, 1448

【0539】以下、参考例61と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0540】{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-（4-ピリジルカルボニル）-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸（参考化合物61-2）

IR (KBr, cm⁻¹) 3087, 2965, 2879, 2726, 1733, 1678, 1655, 1599, 1501, 1447

【0541】{(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-（3-ピリジルカルボニル）-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸（参考化合物61-3）

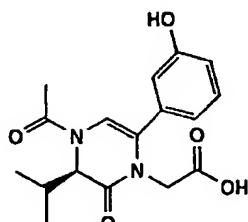
【0542】{(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-（4-ピリジルカルボニル）-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}酢酸（参考化合物61-4）

【0543】参考例62

{(3R)-4-アセチル-6-（3-ヒドロキシフェ

ニル) - 3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物62-1)

【化69】



[(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (1. 55 g, 参考化合物51-42) の塩化メチレン (20ml) 溶液を-78°Cに冷却し、三臭化ホウ素 (10. 6g) を加える。室温まで昇温した後、3時間攪拌し、塩化メチレンと氷水を加える。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記参考化合物 (1. 49 g)を得る。

【0544】 $[\alpha]_D^{20} = -167.9^\circ$ (c = 0. 2
2, メタノール)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3500-3000, 1734, 1651

【0545】以下、参考例62と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0546】[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物62-2)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3424, 1643, 1537

【0547】[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物62-3)

IR (KBr, cm⁻¹) 3454, 1660, 1605, 1538, 1495, 1464

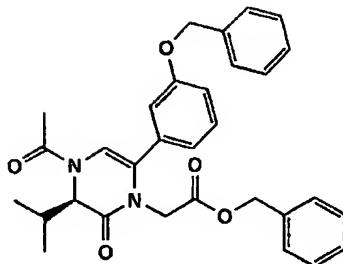
【0548】[(3RS)-4-アセチル-6-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物62-4)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3425, 1636, 1522

【0549】参考例63

[(3R)-4-アセチル-6-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸ベンジルエステル (参考化合物63-1)

【化70】



[(3R)-4-アセチル-6-(3-ヒドロキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (221 mg, 参考化合物62-1) のアセトン (10ml) 溶液に炭酸カリウム (920mg) および臭化ベンジル (0. 48ml) を加える。次いで、50°Cに昇温し一晩攪拌する。反応溶液に1N塩酸を加え系内を酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物 (276mg)を得る。

【0550】 $[\alpha]_D^{20} = -123.2^\circ$ (c = 1. 0, メタノール)

IR (F i l m, cm⁻¹) 1748, 1682

【0551】以下、参考例63と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0552】[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸3-クロロベンジルエステル (参考化合物63-2)

$[\alpha]_D^{20} = -113.9^\circ$ (c = 1. 0, メタノール)

IR (F i l m, cm⁻¹) 1752, 1682

【0553】[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3, 5-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸3, 5-ジクロロベンジルエステル (参考化合物63-3)

$[\alpha]_D^{20} = -101.9^\circ$ (c = 0. 51, メタノール)

IR (F i l m, cm⁻¹) 1755, 1682, 1652, 1593, 1570, 1436, 1386

【0554】参考例64

[(3R)-4-アセチル-6-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル] 酢酸 (参考化合物64-1)

【化71】



$\{ (3R) - 4 - \text{アセチル} - 6 - (3 - \text{ベンジルオキシフェニル}) - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸ベンジルエステル (276 mg, 参考化合物63-1) のエタノール (8 ml) / ジエチルエーテル (2 ml) 混合溶液に4 N水酸化リチウム水溶液 (1.5 ml) を加え一晩攪拌する。反応溶液に6 N塩酸を加え系内を酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。標記参考化合物 (215 mg)を得る。

【0555】IR (F i 1 m, cm⁻¹) 1740, 1689

【0556】以下、参考例64と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0557】 $\{ (3R) - 4 - \text{アセチル} - 6 - (3 - (3 - \text{クロロベンジルオキシ}) \text{フェニル}) - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸 (参考化合物64-2)
 $[\alpha]_D^{20} - 127.6^\circ$ (c=0.95, メタノール)

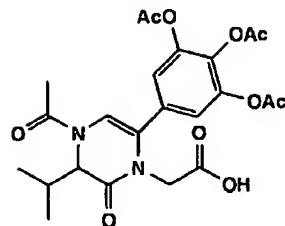
IR (F i 1 m, cm⁻¹) 3500-3000, 1740, 1687

【0558】 $\{ (3R) - 4 - \text{アセチル} - 6 - (3 - (3, 5 - \text{ジクロロベンジルオキシ}) \text{フェニル}) - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸 (参考化合物64-3)
 $[\alpha]_D^{20} - 123.1^\circ$ (c=0.48, メタノール)

IR (F i 1 m, cm⁻¹) 3500-2400, 1739, 1688, 1389

【0559】参考例65
 $\{ (3RS) - 4 - \text{アセチル} - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 6 - (3, 4, 5 - \text{トリアセトキシフェニル}) - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸 (参考化合物65-1)

【化72】



$\{ (3RS) - 4 - \text{アセチル} - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 6 - (3, 4, 5 - \text{トリアセトキシフェニル}) - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸 (630 mg, 参考化合物62-2) のアセトン (10 ml) 懸濁液に無水酢酸を加え、一週間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し、標記参考化合物 (790 mg)を得る。

【0560】IR (F i 1 m, cm⁻¹) 3023, 2968, 1779, 1690, 1501

【0561】以下、参考例65と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0562】 $\{ (3RS) - 4 - \text{ベンゾイル} - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 6 - (3, 4, 5 - \text{トリアセトキシフェニル}) - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸 (参考化合物65-2)

IR (KBr, cm⁻¹) 3024, 2968, 1775, 1666, 1578, 1515, 1494, 1447

【0563】 $\{ (3RS) - 4 - \text{アセチル} - 6 - (3, 4 - \text{ジアセトキシフェニル}) - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸 (参考化合物65-3)

【0564】

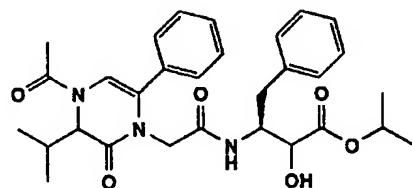
【0565】

【実施例】以下、実施例1～21に「発明の詳細な説明」の項で詳述した本発明合成中間体【II】または本発明【I】の合成例を示す。

【0566】実施例1

(2RS, 3S) - 3 - $\{ (3RS) - 4 - \text{アセチル} - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 6 - \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ メチカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸イソプロピルエステル (化合物1-1)

【化73】



$\{ (3RS) - 4 - \text{アセチル} - 3 - \text{イソプロピル} - 2 - \text{オキソ} - 6 - \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロビラジン} - 1 - \text{イル} \}$ 酢酸 (160 mg, 参考化合物5)

1-1) の塩化メチレン(5ml)溶液にN-メチルモルホリン(6.7μl)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(103mg)、(2RS, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(144mg, 参考化合物4-1)を加える。反応溶液を氷冷し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(116mg)を加え一晩攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、0.1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水、0.1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記化合物(259mg)を得る。

【0567】IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3328, 1731, 1680, 1531, 1447

【0568】以下、実施例1と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0569】(2RS, 3S)-3-{(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-2)

$[\alpha]_D^{20}$ -96.2° (c=1.0, メタノール)
IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3419, 3062, 3012, 2978, 1733, 1673, 1538, 1496, 1447

【0570】(2RS, 3S)-3-{(3S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-3)

$[\alpha]_D^{20}$ +92.7° (c=1.0, メタノール)
IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3338, 3011, 2978, 1735, 1676, 1539, 1496, 1447

【0571】(2RS, 3S)-3-{4-アセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-4)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3325, 1732, 1678

【0572】(2RS, 3S)-3-{4-アセチル-3, 3-ジメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-5)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3338, 3062, 1732, 1679, 1655, 1531

【0573】(2RS, 3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-エチル-2-オキソ-6-フェニル-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-6)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3328, 3061, 1734, 1676, 1534, 1469, 1446

【0574】(2RS, 3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-{(1RS)-1-メチルプロピル}-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-7)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3339, 1733, 1678, 1532, 1447

【0575】(2RS, 3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-8)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3337, 3062, 1732, 1680, 1646, 1535

【0576】(2RS, 3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-シクロヘキシル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-9)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3337, 3061, 3010, 1733, 1682, 1539, 1496, 1447

【0577】(2RS, 3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-{(1RS)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル}-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-10)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3336, 3061, 1732, 1681, 1533, 1446, 1404

【0578】(2RS, 3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-メトキシメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-11)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3324, 1734, 1677, 1654, 1530, 1496, 1447

【0579】(2RS, 3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物1-12)

IR(Fi 1m, cm⁻¹) 3328, 3060, 1733

3, 1680, 1532

【0580】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3, 6-ジフェニル-2-オキソ-1,

2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-13)

IR(Film, cm⁻¹) 3328, 3062, 1729, 1678, 1530, 1495, 1447

【0581】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-ホルミル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-14)

IR(Film, cm⁻¹) 3338, 3061, 2975, 1733, 1683, 1537, 1448

【0582】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-15)

IR(Film, cm⁻¹) 3338, 1730, 1682

【0583】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-16)

IR(Film, cm⁻¹) 3338, 1732, 1682, 1537, 1391, 1227, 1106

【0584】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-ビバロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-17)

IR(Film, cm⁻¹) 3341, 3061, 2974, 2935, 2875, 1730, 1682, 1637, 1532

【0585】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-シクロヘキシリカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-18)

IR(Film, cm⁻¹) 3337, 2933, 2856, 1730, 1680, 1644, 1530, 1496, 1467, 1447

【0586】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化

トラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-19)

【0587】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-エトキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-20)

IR(Film, cm⁻¹) 3348, 2978, 1714, 1687, 1529

【0588】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(3R)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-21)

[α]_D²⁰ -88.4° (c=1.0, メタノール)IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3061, 2978, 2935, 2825, 1733, 1680, 1533, 1448

【0589】(2RS, 3S)-3-[(3R)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-22)

[α]_D²⁰ -128.1° (c=0.97, メタノール)IR(Film, cm⁻¹) 3339, 3061, 2969, 1732, 1668, 1640, 1577, 1537, 1494, 1447

【0590】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-(4-クロロベンゾイル)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-23)

IR(Film, cm⁻¹) 3338, 1732, 1682, 1596

【0591】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-24)

【0592】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-ニトロベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化

合物1-25)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3852, 1733, 1684, 1675, 1602, 1526
【0593】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-フェニルプロパノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-26)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3319, 3027, 2967, 1732, 1687, 1530, 1496, 1447
【0594】(2RS, 3S)-3-((3RS)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-27)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3350, 3015, 2967, 1690, 1528
【0595】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-4-フェノキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-28)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3317, 3061, 3027, 2974, 2932, 1730, 1681, 1650, 1600, 1496
【0596】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-チエニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-29)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3338, 2971, 1732, 1685, 1654, 1634, 1519
【0597】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-30)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3336, 1732, 1680, 1600, 1530
【0598】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル

(化合物1-31)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3345, 2977, 1731, 1681, 1589, 1531, 1496, 1448
【0599】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-32)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3341, 2977, 1730, 1680, 1645, 1599, 1549, 1495, 1447
【0600】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-3-イソプロピル-4-メタンスルホニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-33)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3365, 3061, 3026, 2977, 2934, 2875, 1730, 1686, 1602, 1529
【0601】(2RS, 3S)-3-((3RS)-4-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-34)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3358, 3027, 2978, 2934, 1727, 1682, 1525, 1496, 1467
【0602】(2RS, 3S)-3-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-35)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3338, 2969, 2939, 2838, 1734, 1681, 1583, 1507, 1456
【0603】(2RS, 3S)-3-((3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-36)
IR (F i l m, cm⁻¹) 3338, 2969, 2835, 1732, 1684, 1582, 1507, 1454
【0604】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-

[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-37)

IR (Film, cm⁻¹) 3339, 2968, 2938, 2828, 1734, 1682, 1583, 1507, 1456

【0605】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-38)

IR (Film, cm⁻¹) 3343, 2968, 2839, 1732, 1678, 1516, 1464

【0606】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-ベンゾイル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-39)

IR (Film, cm⁻¹) 3345, 3013, 2967, 2936, 2838, 1731, 1684, 1580, 1517, 1450

【0607】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-40)

IR (Film, cm⁻¹) 3416, 2967, 2936, 2838, 1732, 1678, 1583, 1517, 1466

【0608】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-41)

【0609】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリアセトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-42)

IR (Film, cm⁻¹) 3339, 2981, 2936, 1781, 1738, 1680, 1564, 1530, 1500

【0610】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-

-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリアセトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-43)

IR (Film, cm⁻¹) 3350, 2981, 2937, 1778, 1732, 1666, 1538, 1446

【0611】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-6-(3,4-ジアセトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-44)

IR (Film, cm⁻¹) 3323, 2979, 1727, 1668, 1643, 1578, 1528

【0612】(2RS, 3S)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-45)

【0613】(2RS, 3S)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-46)

IR (Film, cm⁻¹) 3838, 1732, 1677, 1388

【0614】(2RS, 3S)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3,5-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物1-47)

IR (Film, cm⁻¹) 3338, 1733, 1680, 1432, 1388, 1280, 1213

【0615】(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル(化合物1-48)

IR (Film, cm⁻¹) 3316, 3062, 3012, 2964, 1745, 1682, 1650, 1532, 1446, 1388

【0616】(2S)-2-[(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1,3-ジフェニルプロパノン

(化合物1-49)

【0617】 N¹-メトキシ-(2S)-2-[(3R)S]-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオンアミド(化合物1-50)

IR(Film, cm⁻¹) 3280, 1671

【0618】 N¹-メトキシ-N¹-メチル-(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオンアミド(化合物1-51)

IR(Film, cm⁻¹) 3212, 1674, 1388

【0619】 (2S)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-4-メトキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-モルホリノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物1-52)

IR(Film, cm⁻¹) 3306, 3060, 3006, 2965, 2929, 2861, 1682, 1644, 1538

【0620】 (2S)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-4-メトキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニル-1-ビペリジノプロパン(化合物1-53)

IR(Film, cm⁻¹) 3294, 3004, 2936, 2857, 1684, 1628, 1540, 1496, 1447, 1388

【0621】 (2S)-1-[(2S)-2-カルバモイルビロリジン-1-イル]-2-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物1-54)

IR(Film, cm⁻¹) 3306, 1682, 1630, 1447, 754

【0622】 (2S)-1-[(4-tert-ブキシカルボニルビペリジン-1-イル)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物1-55)

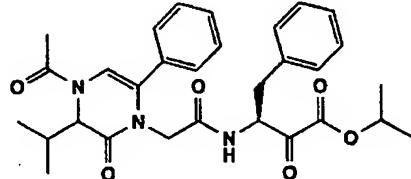
IR(Film, cm⁻¹) 3306, 3007, 2973, 2931, 1682, 1644, 1447, 1416, 1367

【0623】 実施例2

(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-

-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-1)

【化74】



(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(220mg, 化合物1-1)のジメチルスルホキシド(2.0ml)溶液に無水酢酸(2.0ml)を加え一晩攪拌する。反応溶液に水を加え1.5時間攪拌する。反応溶液に水、炭酸水素ナトリウムを加え系内を塩基性とし酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。参考化合物(188mg)を得る。

【0624】 IR(Film, cm⁻¹) 3306, 1725, 1677, 1525, 1446

【0625】 以下、実施例2と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0626】 (3S)-3-[(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-2)

$[\alpha]_D^{20} -86.7^\circ$ (c=1.0, メタノール)
IR(Film, cm⁻¹) 3306, 2978, 2935, 1725, 1679, 1529, 1446

【0627】 (3S)-3-[(3S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-3)

$[\alpha]_D^{20} +86.5^\circ$ (c=0.99, メタノール)
IR(Film, cm⁻¹) 3306, 2978, 2935, 1725, 1679, 1529, 1446

【0628】 (3S)-3-[(4-アセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-4)

IR(Film, cm⁻¹) 3854, 1725, 1679, 1536

【0629】(3S)-3-(4-アセチル-3,3-ジメチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-5)
IR(Film, cm⁻¹) 3302, 1731, 1670, 1539

【0630】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-エチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-6)
IR(Film, cm⁻¹) 3306, 1726, 1680, 1649, 1530, 1446

【0631】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-メチルプロピル]-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-7)
IR(Film, cm⁻¹) 3305, 1726, 1682, 1540, 1497, 1447

【0632】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-8)
IR(Film, cm⁻¹) 3306, 1743, 1727, 1681, 1646, 1528

【0633】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-シクロヘキシル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-9)
IR(Film, cm⁻¹) 3315, 3061, 1727, 1679, 1530, 1448

【0634】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-10)
IR(Film, cm⁻¹) 3305, 1725, 1686, 1524, 1472, 1446, 1404

【0635】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-メトキシメチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-11)
IR(Film, cm⁻¹) 3296, 2830, 172

3, 1682, 1651, 1520, 1496, 1446
【0636】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-12)
IR(Film, cm⁻¹) 3308, 1727, 1680, 1538, 1448
【0637】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3,6-ジフェニル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-13)
IR(Film, cm⁻¹) 3308, 3061, 3028, 1725, 1678, 1526, 1496, 1448
【0638】(3S)-3-[(3RS)-4-ホルミル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-14)
IR(Film, cm⁻¹) 3308, 2975, 1727, 1682, 1654, 1538, 1452
【0639】(3S)-3-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-15)
IR(Film, cm⁻¹) 3316, 1725, 1679, 1529
【0640】(3S)-3-[(3R)-4-イソブチリル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-16)
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 1727, 1682, 1524, 1390, 1227
【0641】(3S)-3-[(3RS)-3-イソブチロビル-2-オキソ-6-フェニル-4-ビバロイル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-17)
IR(Film, cm⁻¹) 3306, 2974, 2874, 1725, 1690, 1666, 1641
【0642】(3S)-3-[(3RS)-4-シクロヘキシカルボニル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-1)

8)

IR (Film, cm⁻¹) 3316, 2933, 285
7, 1726, 1678, 1643, 1527, 144

9

【0643】(3S)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-19)

IR (Film, cm⁻¹) 3334, 2965, 1720, 1689, 1528, 1446

【0644】(3S)-3-[(3RS)-4-エトキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-20)

IR (Film, cm⁻¹) 3329, 2979, 1716, 1687, 1522【0645】(3S)-3-[(3R)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-21)
 $[\alpha]_D^{20} -80.2^\circ$ (c=0.53, メタノール)IR (Film, cm⁻¹) 3306, 2966, 2934, 1725, 1683, 1522

【0646】(3S)-3-[(3R)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-22)

 $[\alpha]_D^{20} -113.6^\circ$ (c=1.0, メタノール)IR (Film, cm⁻¹) 3314, 3061, 3027, 1725, 1689, 1578, 1528, 1449, 1447

【0647】(3S)-3-[(3RS)-4-(4-クロロベンゾイル)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-23)

IR (Film, cm⁻¹) 3789, 1725, 1689, 1642

【0648】(3S)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-24)

4)

IR (Film, cm⁻¹) 3306, 1725, 1689, 1633, 1512

【0649】(3S)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-ニトロベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-25)

IR (Film, cm⁻¹) 3318, 1740, 1681, 1650, 1601, 1526

【0650】(3S)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-フェニルプロパノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-26)

IR (Film, cm⁻¹) 3310, 3061, 3027, 2966, 1725, 1678, 1647, 1527, 1497

【0651】(3S)-3-[(3RS)-4-ベンゾイルオキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-27)

IR (Film, cm⁻¹) 3332, 3028, 2966, 1745, 1714, 1688, 1519

【0652】(3S)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-4-フェノキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-28)

IR (Film, cm⁻¹) 3319, 3062, 3027, 2978, 2935, 2874, 1726, 1681, 1601

【0653】(3S)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-チエニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-29)

IR (Film, cm⁻¹) 3326, 2975, 2935, 1744, 1688, 1630, 1517

【0654】(3S)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-30)

IR (Film, cm⁻¹) 3314, 1725, 1683, 1600, 1521
 【0655】(3S)-3-{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-31)
 IR (Film, cm⁻¹) 3319, 2973, 1726, 1674, 1589, 1529, 1447
 【0656】(3S)-3-{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-32)
 IR (Film, cm⁻¹) 3306, 2978, 1724, 1687, 1647, 1599, 1550, 1526, 1495, 1447
 【0657】(3S)-3-{(3RS)-3-イソプロピル-4-メタンスルホニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-33)
 IR (Film, cm⁻¹) 3358, 3027, 2978, 2934, 1727, 1682, 1525, 1496, 1447
 【0658】(3S)-3-{(3RS)-4-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-34)
 IR (Film, cm⁻¹) 3368, 1726, 1686, 1447
 【0659】(3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-35)
 IR (Film, cm⁻¹) 3311, 2969, 2839, 1727, 1679, 1583, 1507, 1456
 【0660】(3S)-3-{(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-36)
 IR (Film, cm⁻¹) 3323, 2968, 2938, 2830, 1726, 1681, 1583, 1508, 1456
 【0661】(3S)-3-{(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-37)
 IR (Film, cm⁻¹) 3311, 2968, 2938, 2830, 1726, 1681, 1583, 1508, 1456
 【0662】(3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-38)
 IR (Film, cm⁻¹) 3323, 3017, 2968, 2937, 2839, 1726, 1678, 1603, 1583, 1516, 1469
 【0663】(3S)-3-{(3RS)-4-ベンゾイル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-39)
 IR (Film, cm⁻¹) 3338, 2967, 2839, 1726, 1681, 1603, 1580, 1517, 1449
 【0664】(3S)-3-{(3RS)-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-40)
 IR (Film, cm⁻¹) 3322, 2967, 2936, 2838, 1727, 1680, 1603, 1583, 1517, 1465
 【0665】(3S)-3-{(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-41)
 【0666】(3S)-3-{(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリアセトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-42)

IR (Film, cm⁻¹) 3338, 2986, 2937, 1781, 1745, 1682, 1651, 1498, 1455
 【0667】(3S)-3-[(3RS)-4-ベンゼイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリアセトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-43)
 IR (Film, cm⁻¹) 3308, 2981, 2936, 1781, 1726, 1670, 1522, 1498
 【0668】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-6-(3, 4-ジアセトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-44)
 IR (Film, cm⁻¹) 3307, 3021, 2981, 2936, 1770, 1725, 1682, 1650, 1576, 1505
 【0669】(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)プロパン(化合物2-45)
 【0670】(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-46)
 【0671】(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-47)
 IR (Film, cm⁻¹) 3307, 2965, 1750, 1678, 1542, 1496, 1446
 【0672】(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-48)
 IR (Film, cm⁻¹) 3308, 3012, 2965, 1751, 1680, 1529, 1445
 【0673】(2S)-1-(4, 5-ジヒドロ-1,

3-オキサゾール-2-イル)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-49)
 IR (KBr, cm⁻¹) 3306, 2964, 1746, 1681, 1530, 1447
 【0674】(2S)-1-(1-アザ-3-オキサスピロ[4, 4]ノン-1-エン-2-イル)-2-[(3RS)-4-ベンゼイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-50)
 【0675】IR (Film, cm⁻¹) 3308, 2964, 2873, 1731, 1670, 1519, 1447
 【0676】(2S)-1-(1-アザ-3-オキサスピロ[4, 4]ノン-1-エン-2-イル)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-51)
 IR (Film, cm⁻¹) 3310, 2963, 1729, 1681, 1521, 1448
 【0677】(2S)-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-52)
 IR (Film, cm⁻¹) 3305, 3064, 2971, 1733, 1663, 1588, 1570, 1440
 【0678】(2S)-2-[(3RS)-4-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-53)
 IR (Film, cm⁻¹) 3348, 3063, 3027, 2968, 2932, 1734, 1682, 1531, 1447
 【0679】(2S)-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-ビバロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1

—オキソ—3—フェニルプロパン(化合物2-54) I
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3319, 2970, 1731, 1679, 1518, 1448
 【0680】(2S)-2-{(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-55)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3308, 3013, 2964, 2930, 1682, 1581, 1520, 1446
 【0681】(2S)-1-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-{(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-56)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3317, 3060, 3024, 2963, 2928, 1682, 1644, 1584, 1568, 1520, 1468
 【0682】(2S)-1-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物2-57)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3325, 3015, 2931, 1682, 1644, 1588, 1520, 1446
 【0683】(3S)-3-{(3R)-4-アセチル-6-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-58)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3306, 1725, 1680, 1599
 【0684】(3S)-3-[{(3R)-4-アセチル-6-(3-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-59)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3299, 1725, 1679, 1599
 【0685】(3S)-3-[{(3R)-4-アセチル-6-(3, 5-ジクロロベンジルオキシ)フェニル-3-イソプロピル-2-オキソ-4-チアゾール-2-メチル-4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-60)
 [α]_D²⁰ -65. 7° (c=0. 51, メタノール)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3304, 1725, 1679, 1571, 1432, 1387
 【0686】(3S)-3-{(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-61)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3305, 1727, 1665, 1529, 1271
 【0687】(3S)-3-{(2RS)-5-エチル-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-62)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3324, 3062, 1726, 1667, 1524, 1497, 1455, 1375, 1258
 【0688】(3S)-3-{(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-63)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3305, 1727, 1665, 1529, 1271
 【0689】(3S)-3-{(2RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-64)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3326, 1726, 1673, 1508, 1227
 【0690】(3S)-3-{(2RS)-2-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-65)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3326, 1725, 1670, 1511, 1249
 【0691】(3S)-3-{(2RS)-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-66)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3304, 1726, 167

ニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-60)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3304, 1725, 1679, 1571, 1432, 1387
 【0686】(3S)-3-{(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-61)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3305, 1727, 1665, 1529, 1271
 【0687】(3S)-3-{(2RS)-5-エチル-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-62)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3324, 3062, 1726, 1667, 1524, 1497, 1455, 1375, 1258
 【0688】(3S)-3-{(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-63)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3305, 1727, 1665, 1529, 1271
 【0689】(3S)-3-{(2RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-64)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3326, 1726, 1673, 1508, 1227
 【0690】(3S)-3-{(2RS)-2-イソプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-65)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3326, 1725, 1670, 1511, 1249
 【0691】(3S)-3-{(2RS)-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル}メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物2-66)
 IR (F i 1m, cm⁻¹) 3304, 1726, 167

3. 1538

【0692】(3S)-3-[(2RS)-2-エチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-67)

IR (Film, cm⁻¹) 3307, 3064, 3027, 1725, 1667, 1527, 1496, 1454

【0693】(3S)-3-[(2RS)-3-オキソ-2-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-68)

【0694】(3S)-3-[(2RS)-2-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-69)

【0695】(3S)-3-[(1RS)-1-[(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル]エチル]カルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-70)

【0696】(3S)-3-[(1RS)-1-[(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル]プロピル]カルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-71)

【0697】(3S)-3-[(1-[(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-4-イル]-2-フェニルエチル]カルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物2-72)

【0698】(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]カルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸アミド(化合物2-73)

【0699】N¹-イソプロピル-(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸アミド(化合物2-74)

IR (Film, cm⁻¹) 3305, 2970, 2933, 1671, 1522

【0700】N¹, N¹-ジメチル-(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オ

キソ-4-フェニル酷酸アミド(化合物2-75)

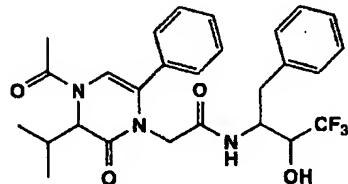
IR (Film, cm⁻¹) 3305, 3061, 3029, 2964, 2934, 1722, 1682, 1640, 1540

【0701】実施例3

以下、実施例1と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0702】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物3-1)

【化75】



以下、実施例3と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0703】IR (Film, cm⁻¹) 3307, 3064, 3028, 1669, 1646, 1546

【0704】(2RS, 3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物3-2)

【0705】(2RS, 3RS)-3-[(3S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物3-3)

【0706】(2RS, 3RS)-3-[(4-アセチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物3-4)] IR (Film, cm⁻¹) 3322, 3064, 3026, 1675, 1548, 1497, 1446

【0707】(2RS, 3RS)-3-[(4-アセチル-3-ジメチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物3-5)]

IR (Film, cm⁻¹) 3322, 3064, 3026, 1675, 1548, 1497, 1446

【0708】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-エチル-2-オキソ-6-フェニル

-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-6)
IR (Film, cm⁻¹) 3308, 3064, 3027, 1669, 1646, 1540, 1498, 1447
【0709】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-メチルプロピル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-7)
IR (Film, cm⁻¹) 3314, 3064, 3028, 1670, 1541, 1497, 1447
【0710】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-8)
IR (Film, cm⁻¹) 3315, 3016, 1671, 1646, 1548
【0711】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-シクロヘキシリ-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-9)
IR (Film, cm⁻¹) 3312, 3064, 3026, 1670, 1541, 1448
【0712】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-10)
IR (Film, cm⁻¹) 3323, 1665, 1546, 1447
【0713】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-メトキシメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-11)
IR (Film, cm⁻¹) 3328, 1666, 1546
【0714】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-12)
IR (Film, cm⁻¹) 3307, 3064, 3027, 1672, 1649, 1540, 1447
【0715】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3, 6-ジフェニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-13)
IR (Film, cm⁻¹) 3316, 3064, 3027, 1668, 1549, 1496, 1448
【0716】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-ホルミル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-14)
IR (Film, cm⁻¹) 3307, 3064, 3027, 2966, 1676, 1654, 1540, 1496, 1447
【0717】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-15)
IR (Film, cm⁻¹) 3323, 1665, 1547
【0718】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-[(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-16)
IR (Film, cm⁻¹) 3328, 1666, 1546
【0719】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-ビバロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-17)
IR (Film, cm⁻¹) 3789, 1660, 1547
【0720】(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-シクロヘキシリカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-18)
IR (Film, cm⁻¹) 3324, 3064, 3015, 2934, 2857, 1666, 1548, 1497, 1447

【0721】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-4-メトキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-19)

IR (Film, cm⁻¹) 3326, 2964, 1688, 1536, 1446

【0722】(2RS, 3RS)-3-イソプロピル-4-エトキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-20)

IR (Film, cm⁻¹) 3327, 3026, 2967, 1688

【0723】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-21)

IR (Film, cm⁻¹) 3321, 1678

【0724】(2RS, 3RS)-3-イソプロピル-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-22)

IR (Film, cm⁻¹) 3316, 1666

【0725】(2RS, 3RS)-3-イソプロピル-4-(4-クロロベンゾイル)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-23)

IR (Film, cm⁻¹) 3786, 1664, 1548

【0726】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-24)

IR (Film, cm⁻¹) 3319, 1666, 1660

【0727】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-4-(4-ニトロベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカル

ボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-25)

【0728】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-フェニルプロパノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-26)

【0729】(2RS, 3RS)-3-イソプロピル-4-ベンゾイルオキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-27)

IR (Film, cm⁻¹) 3330, 3064, 3028, 2966, 1688, 1549

【0730】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-オキソ-4-フェノキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-28)

IR (Film, cm⁻¹) 3324, 1762, 1682, 1496

【0731】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-チエニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-29)

IR (Film, cm⁻¹) 3323, 2966, 1676, 1628, 1544

【0732】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-30)

IR (Film, cm⁻¹) 3321, 1665, 1541, 1442

【0733】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-31)

IR (Film, cm⁻¹) 3322, 3028, 2967, 1670, 1638, 1590, 1549, 1447

【0734】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-

-(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ピリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-32)

IR (Film, cm⁻¹) 3325, 3027, 2967, 1674, 1642, 1601, 1551, 1496, 1447

【0735】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-(-(3RS)-3-イソプロピル-4-メタヌスルホニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-33)

【0736】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-ベンゼヌスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-34)

IR (Film, cm⁻¹) 3369, 1675, 1538

【0737】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-35)

IR (Film, cm⁻¹) 3314, 3086, 3012, 2968, 2877, 2835, 1671, 1583, 1547, 1507, 1455

【0738】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-36)

IR (Film, cm⁻¹) 3324, 3065, 3012, 2966, 2837, 1665, 1583, 1546, 1509, 1453

【0739】(2RS, 3RS)-2-ヒドロキシ-3-(-(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル-1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-37)

IR (Film, cm⁻¹) 3324, 3066, 3010, 2966, 2940, 2830, 1682, 1584, 1540, 1507, 1455

【0740】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-

4-アセチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-38)

IR (Film, cm⁻¹) 3324, 3085, 3017, 2966, 2937, 2839, 1670, 1604, 1582, 1517, 1465, 1454

【0741】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-ベンゾイル-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-39)

IR (Film, cm⁻¹) 3325, 3064, 3023, 2965, 2937, 2839, 1666, 1602, 1579, 1517, 1465, 1447

【0742】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-4-メトキシメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-40)

IR (Film, cm⁻¹) 3326, 3085, 3013, 2965, 2837, 1677, 1604, 1517, 1453

【0743】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-41)

【0744】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリアセトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-42)

【0745】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3, 4, 5-トリアセトキシフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-43)

【0746】(2RS, 3RS)-3-(-(3RS)-4-アセチル-6-(3, 4-ジアセトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-44)

【0747】(2RS, 3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-45)

IR(Film, cm⁻¹) 3311, 1671

【0748】(2RS, 3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-46)

IR(Film, cm⁻¹) 3317, 1671, 1578, 1492, 1391, 1276

【0749】(2RS, 3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3, 5-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物3-47)

IR(Film, cm⁻¹) 3317, 1671, 1432, 1391, 1276, 1213

【0750】(2RS, 3RS)-2-[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-4, 4, 5, 5, 6, 6-ヘプタフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニルヘキサン(化合物3-48)

IR(Film, cm⁻¹) 3318, 3064, 3028, 2967, 1666, 1639, 1548, 1494, 1448, 1391

【0751】実施例4

(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-1)

【化76】



ジメチルスルホキシド(0.26ml)の無水塩化メチレン溶液(4.0ml)をメタノール/ドライアイスで冷却し、塩化オキザリル(0.16ml)を加え10分間攪拌する。反応溶液に(2RS, 3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-

6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(0.75ml, 化合物2-1)の無水塩化メチレン溶液(3.0ml)を加える。反応溶液を0度まで昇温し、トリエチルアミン(0.75ml)を加え1時間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。化合物(154mg)を得る。

【0752】IR(Film, cm⁻¹) 3295, 3088, 1668, 1540

【0753】以下、実施例4と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0754】(3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-2)

【0755】(3RS)-3-[(3S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-3)

【0756】(3RS)-3-[(4-アセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-4)

【0757】(3RS)-3-[(4-アセチル-3, 3-ジメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-5)

IR(Film, cm⁻¹) 3312, 1755, 1661, 1548, 1495

【0758】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-エチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-6)

IR(Film, cm⁻¹) 3323, 3064, 3028, 1672, 1541, 1497

【0759】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-メチルプロピル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-7)

IR(Film, cm⁻¹) 3292, 1784, 1677

1, 1529, 1496

【0760】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソブチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-

1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-8)

IR(F11m, cm⁻¹) 3304, 3024, 178

2, 1765, 1679, 1646, 1530

【0761】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-シクロヘキシル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-9)

IR(F11m, cm⁻¹) 3278, 3025, 178

5, 1678, 1525, 1448

【0762】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-[(1RS)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-10)

【0763】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-メトキシメチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-11)

【0764】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-12)

IR(F11m, cm⁻¹) 3316, 3063, 1676, 1541, 1446

【0765】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3, 6-ジフェニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-13)

IR(F11m, cm⁻¹) 3271, 3026, 1783, 1679, 1526, 1496, 1447

【0766】(3RS)-3-[(3RS)-4-ホルミル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-14)

IR(F11m, cm⁻¹) 3306, 3065, 3026, 2968, 1672, 1656, 1535, 1497, 1447

【0767】(3RS)-3-[(3RS)-4-イソ

ブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-15)

IR(F11m, cm⁻¹) 3306, 1763, 1668, 1540

【0768】(3RS)-3-[(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-16)

IR(F11m, cm⁻¹) 3305, 1666, 1537

【0769】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-ビバロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-17)

IR(F11m, cm⁻¹) 3310, 1666, 1540

【0770】(3RS)-3-[(3RS)-4-シクロヘキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-18)

IR(F11m, cm⁻¹) 3286, 3027, 2934, 2857, 1717, 1673, 1638, 1521, 1449

【0771】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシカルボニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-19)

IR(F11m, cm⁻¹) 3305, 3027, 2964, 1784, 1718, 1689, 1522, 1446

【0772】(3RS)-3-[(3RS)-4-エトキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-20)

【0773】(3RS)-3-[(3R)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-2

1)
 IR (Film, cm⁻¹) 3305, 1678
 【0774】(3RS)-3-[(3R)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-22)
 IR (Film, cm⁻¹) 3745, 3471, 3256, 3089, 1689, 1628
 【0775】(3RS)-3-[(3RS)-4-(4-クロロベンゾイル)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-23)
 IR (Film, cm⁻¹) 3307, 1666, 1660, 1596
 【0776】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-24)
 IR (Film, cm⁻¹) 3305, 1665, 1660
 【0777】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-(4-ニトロベンゾイル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-25)
 【0778】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-フェニルプロパノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-26)
 【0779】(3RS)-3-[(3RS)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-27)
 【0780】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-4-フェノキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-28)
 IR (Film, cm⁻¹) 3321, 1761, 167
 7, 1599, 1542, 1495, 1448
 【0781】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-チエニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-29)
 IR (Film, cm⁻¹) 3322, 3085, 3028, 2966, 1782, 1763, 1687, 1628, 1518
 【0782】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ビリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-30)
 IR (Film, cm⁻¹) 3317, 1670, 1650, 1549
 【0783】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ビリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-31)
 IR (Film, cm⁻¹) 3289, 3026, 2967, 1721, 1672, 1644, 1589, 1526, 1496, 1446
 【0784】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ビリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-32)
 IR (Film, cm⁻¹) 3291, 3025, 2968, 1787, 1679, 1599, 1549, 1495, 1446
 【0785】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メタンスルホニル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-33)
 【0786】(3RS)-3-[(3RS)-4-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1, 1, 1-トリフルオロブタン(化合物4-34)
 IR (Film, cm⁻¹) 3894, 1672, 1447

【0787】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-35)
IR(Film, cm⁻¹) 3314, 3086, 3012, 2968, 2877, 2835, 1671, 1583, 1547, 1507, 1455

【0788】(3RS)-3-[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-36)
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3065, 3012, 2966, 2837, 1665, 1583, 1546, 1509, 1453

【0789】(3RS)-3-[(3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-37)
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3066, 3010, 2966, 2940, 2830, 1682, 1584, 1540, 1507, 1455

【0790】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-38)
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3085, 3017, 2966, 2937, 2839, 1670, 1604, 1582, 1517, 1465, 1454

【0791】(3RS)-3-[(3RS)-4-ベンゾイル-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-39)
IR(Film, cm⁻¹) 3325, 3064, 3023, 2965, 2937, 2839, 1666, 1602, 1579, 1517, 1465, 1447

【0792】(3RS)-3-[(3RS)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-40)
IR(Film, cm⁻¹) 3326, 3085, 3013, 2965, 2837, 1677, 1604, 1517, 1453

ルオロブタン(化合物4-40)
IR(Film, cm⁻¹) 3326, 3085, 3013, 2965, 2837, 1677, 1604, 1517, 1453

【0793】(3RS)-3-[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-6-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-41)]
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3065, 3012, 2966, 2837, 1665, 1583, 1546, 1509, 1453

【0794】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリアセトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-42)
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3066, 3010, 2966, 2940, 2830, 1682, 1584, 1540, 1507, 1455

【0795】(3RS)-3-[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-(3,4,5-トリアセトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-43)
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3066, 3010, 2966, 2940, 2830, 1682, 1584, 1540, 1507, 1455

【0796】(3RS)-3-[(3RS)-4-アセチル-6-(3,4-ジアセトキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-44)
IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3066, 3010, 2966, 2940, 2830, 1682, 1584, 1540, 1507, 1455

【0797】(3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-45)
IR(Film, cm⁻¹) 3291, 1682, 1282

【0798】(3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-46)
IR(Film, cm⁻¹) 3304, 1670, 1390, 1278

【0799】(3RS)-3-[(3R)-4-アセチル-6-(3-(3,5-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1,1,1-トリフルオロブタン(化合物4-47)
IR(Film, cm⁻¹) 3304, 1670, 1390, 1278

$[\alpha]_D^{20} -65.7^\circ$ ($c=0.51$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3304, 1672, 1571, 1433, 1389, 1286

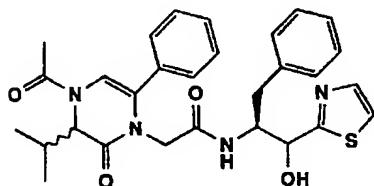
【0800】(2RS)-2-((3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ヘプタフルオロ-3-オキソ-1-フェニルヘキサン(化合物4-48)

IR (Film, cm^{-1}) 3294, 3063, 3029, 2966, 1689, 1668, 1636, 1577, 1538, 1495, 1448, 1388

【0801】実施例5

(1RS, 2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1-プロパノール(化合物5-1)

【化77】



((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-酢酸(16.2mg, 参考化合物5-1-1)のテトラヒドロフラン(2.5ml)溶液にN-メチルモルホリン(6.6, 4 μ l)を加える。-10°Cに冷却し、クロロ亜酸イソブチル(6.5, 4 μ l)を加え15分間攪拌する。(1RS, 2S)-2-アミノ-3-フェニル-1-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1-プロパノール塩酸塩(15.0mg, 参考化合物1-0-2)とN-メチルモルホリン(13.2, 6 μ l)のテトラヒドロフラン(2.5ml)とジメチルスルホキシド(1ml)の混合溶液を加え一晩攪拌する。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をカラムクロマトで精製する。標記化合物(16.2, 9mg)を得る。以下、実施例5と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0802】(1RS, 2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノ-

ル(化合物5-2)

【0803】(1RS, 2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(化合物5-3)

IR (Film, cm^{-1}) 3307, 3061, 2965, 1749, 1674, 1540, 1446

【0804】(1RS, 2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(化合物5-4)

IR (Film, cm^{-1}) 3307, 3011, 2965, 1681, 1532, 1446

【0805】(1RS, 2S)-1-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-((3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物5-5)

IR (KBr, cm^{-1}) 3324, 3062, 2964, 1746, 1678, 1534, 1496, 1447

【0806】(1RS, 2S)-1-(1-アザ-3-オキサスピロ[4, 4]ノン-1-エン-2-イル)-2-((3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物5-6)

IR (Film, cm^{-1}) 3307, 3011, 2965, 1681, 1532, 1446

【0807】(1RS, 2S)-1-(1-アザ-3-オキサスピロ[4, 4]ノン-1-エン-2-イル)-2-((3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物5-7)

IR (Film, cm^{-1}) 3326, 3062, 3010, 2963, 2874, 1682, 1526, 1447

【0808】(1RS, 2S)-1-(4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-3-((3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物5-8)

物5-8)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3323, 3062, 296
 6, 2932, 1681, 1540, 1450
 【0809】(1RS, 2S)-2-((3RS)-4-
 -ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-2-オキソ
 -6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジ
 ン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-1-(4, 4
 -ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール
 -2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(化合
 物5-9)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3368, 3063, 302
 7, 2967, 2933, 2874, 1682, 153
 8, 1496, 1447
 【0810】(1RS, 2S)-1-(4, 4-ジメチ
 ル-3, 4-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)
 -2-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキ
 ソ-6-フェニル-4-ピバロイル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルア
 ミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合
 物5-10)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3325, 3062, 296
 8, 2933, 2874, 1665, 1540, 149
 6, 1446
 【0811】(1RS, 2S)-2-((3RS)-4-
 -アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェ
 ニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)
 メチルカルボニルアミノ-1-(5, 5-ジメチ
 -4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)
 -3-フェニル-1-プロパノール(化合
 物5-11)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3324, 3011, 296
 5, 2930, 1682, 1650, 1520, 144
 6
 【0812】(1RS, 2S)-1-(5, 5-ジメチ
 ル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)
 -2-((3R)-3-イソプロピル-2-オキ
 ソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メ
 チルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノ
 ル(化合
 物5-12)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3326, 3010, 296
 4, 2928, 1680, 1585, 1568, 152
 9, 1439
 【0813】(1RS, 2S)-1-(5, 5-ジメチ
 ル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)
 -2-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキ
 ソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メ
 チルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノ
 ル(化合
 物5-13)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3330, 3012, 296
 4, 2930, 1682, 1589, 1520, 149
 6, 1446
 【0814】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-
 ((2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4
 -ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)メチ
 ルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエ
 ステル(化合物5-14)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3325, 1732, 166
 7, 1537, 1495, 1387, 1265
 【0815】(2RS, 3S)-3-((2RS)-5
 -エチル-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)メチルカ
 ルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イ
 ソプロピルエステル(化合物5-15)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3393, 1730, 166
 6, 1529, 1454, 1373, 1263
 【0816】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-
 ((2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フ
 ェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-
 4-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニル酷酸イ
 ソプロピルエステル(化合物5-16)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3388, 1731, 167
 2, 1523
 【0817】(2RS, 3S)-3-((2RS)-5
 -(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-
 4-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-
 4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物5-1
 7)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3369, 1733, 166
 8, 1508, 1225
 【0818】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-
 ((2RS)-2-イソプロピル-5-(4-メトキシ
 フェニル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-
 1, 4-チアジン-4-イル)メチルカルボニルアミノ
 -4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(化合物5-1
 8)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3391, 1731, 166
 7, 1511, 1249
 【0819】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-
 ((2RS)-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル)メチルカル
 ボニルアミノ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル
 (化合物5-19)
 IR (F i l m, cm⁻¹) 3409, 1731, 166
 5, 1539, 1496
 【0820】(2RS, 3S)-3-((2RS)-2-
 -エチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
 4-チアジン-4-イル)メチルカルボニルアミノ-2
 -ヒドロキシ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル

〔化合物5-20〕

IR (F i l m, cm⁻¹) 3328, 3064, 1732, 1667, 1528, 1496, 1454

【0821】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(2RS)-3-オキソ-2-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル]メチカルボニルアミノ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物5-21)

【0822】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(2RS)-2-メトキシ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル]メチカルボニルアミノ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物5-22)

【0823】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(1RS)-1-[(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル]エチル]カルボニルアミノ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物5-23)

【0824】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[(1RS)-1-[(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル]プロピル]カルボニルアミノ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物5-24)

【0825】(2RS, 3S)-3-[(1RS)-1-[(2RS)-2-イソプロピル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン-4-イル]-2-フェニルエチル]カルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸イソプロピルエステル(化合物5-25)

【0826】(2RS, 3S)-3-[(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチカルボニルアミノ-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-フェニル-2-ブタノール(化合物5-26)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3325, 2957, 2929, 1674, 1388

【0827】(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]カルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(化合物5-27)

【0828】N¹-イソプロピル-(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(化合物5-28)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3307, 1671, 1532

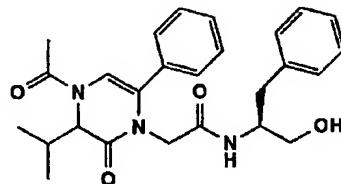
【0829】N¹, N¹-ジメチル-(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド(化合物5-29)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3326, 2963, 1676, 1535, 1387, 1276

【0830】実施例6

(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-1)

【化78】



[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]酢酸(1.01g, 参考化合物5-1-1)の塩化メチレン(25ml)溶液にN-メチルモルホリン(525μl)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(647mg)およびし-フェニルアラニノール(491mg)を加える。反応溶液を氷冷し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を加え3日間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、0.1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水、1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(1.37g)を得る。

【0831】IR (F i l m, cm⁻¹) 3318, 2963, 1670, 1540

【0832】以下、実施例6と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0833】(2S)-2-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-2)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3325, 1668, 1540

【0834】(2S)-2-[(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノ-

ル(化合物6-3)

【0835】(2S)-2-[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-4)

IR(Film, cm⁻¹) 3325, 1667, 1660

【0836】(2S)-2-[(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ビリジカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-5)

$[\alpha]_D^{20}$ -121.6° (c=0.54, ジメチルスルホキシド)

IR(KBr, cm⁻¹) 3288, 1691, 1674, 1645, 1601, 1552

【0837】(2S)-2-[(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ビリジカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-6)

$[\alpha]_D^{20}$ -121.7° (c=0.97, メタノール)

IR(Film, cm⁻¹) 3327, 2962, 2927, 1669, 1644, 1446

【0838】(2S)-2-[(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ビリジカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-7)

IR(Film, cm⁻¹) 3327, 1669

【0839】(2S)-2-[(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ビリジカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-8)

$[\alpha]_D^{20}$ -185.0° (c=1.0, メタノール)

IR(Film, cm⁻¹) 3326, 1670, 1441

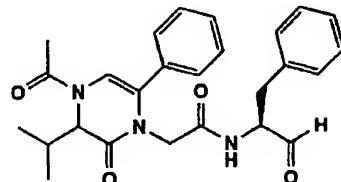
【0840】(2S)-2-[(3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物6-9)

$[\alpha]_D^{20}$ -97.1° (c=1.0, メタノール)
IR(Film, cm⁻¹) 3321, 1670, 1548, 1391

【0841】実施例7

(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパノール(化合物7-1)

【化79】



(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(1.37g, 化合物6-1)のジメチルスルホキシド(1.6ml)溶液にトリエチルアミン(2.60ml)を加える。反応溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(1.7g)を加え、一晩攪拌する。反応溶液に水を加え1時間攪拌し酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(631mg)を得る。

【0842】IR(Film, cm⁻¹) 3306, 3025, 2964, 1735, 1673, 1538

【0843】以下、実施例7と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0844】(2S)-2-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパノール(化合物7-2)

【0845】(2S)-2-[(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパノール(化合物7-3)

【0846】(2S)-2-[(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパノール(化合物7-4) IR(Film, cm⁻¹) 3311, 1734, 1668

【0847】(2S)-2-[(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ビリジカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパノール(化合物7-5)

【0848】(2S)-2-[(3R)-3-イソプロ

ピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパナール(化合物7-6)

$[\alpha]_D^{20} -106.5^\circ$ ($c=0.99$, クロロホルム)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3326, 2963, 2925, 1668, 1643, 1588, 1539, 1446

【0849】(2S)-2-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパナール(化合物7-7)

【0850】(2S)-2-((3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパナール(化合物7-8)

$[\alpha]_D^{20} -175.8^\circ$ ($c=1.0$, クロロホルム)

IR (F i l m, cm^{-1}) 1734, 1682, 1437

【0851】(2S)-2-((3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパナール(化合物7-9)

$[\alpha]_D^{20} -102.1^\circ$ ($c=0.93$, メタノール)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3308, 1740

【0852】(3S)-3-((3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソ-4-フェニルブタン(化合物7-10)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3307, 2930, 2856, 1680, 1528, 1388

【0853】実施例8

(2RS, 3S)-3-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-1)

【化80】



(2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパナール(630mg, 化合物7-1)を水(6ml)に懸濁し、亜硫酸水素ナトリウム(160mg)、水(6ml)、酢酸エチル(18ml)を加え30分間攪拌する。反応溶液にシアノ化カリウム(105mg)を加え1日攪拌する。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記化合物(624mg)を得る。

【0854】IR (F i l m, cm^{-1}) 3305, 1669, 1540

【0855】以下、実施例8と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0856】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-2)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3308, 1670

【0857】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-3)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3310, 1666, 1536, 1446

【0858】(2RS, 3S)-3-((3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-4)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3306, 1666, 1447

【0859】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-5)

IR (F i l m, cm^{-1}) 3310, 1672, 1601, 1551, 1495, 1446

【0860】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ビリジカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロビラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-6)

IR (Film, cm⁻¹) 3356, 2956, 1662, 1648, 1540, 1450, 1426

【0861】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フエニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-7)

IR (Film, cm^{-1}) 3306, 1672

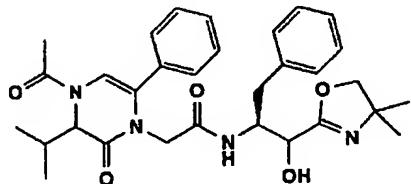
【0862】(2RS, 3S)-2-ヒドロキシ-3-((3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル))-1, 2, 3, 4-テトラヒドロビラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(化合物8-8)

1 R (F i l m, cm⁻¹) 3314, 1672, 1643

【0863】実施例9

(1R,S,2S)-2-[(3R,S)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-1-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3-フェニル-1-プロパノール(化合物9-1)

【化81】



氷冷下、エタノール(0.95ml)のクロロホルム(2ml)溶液に塩化アセチル(1.1ml)を滴下する。次いで、(2RS, 3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロビラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンニトリル(250mg, 化合物8-1)のクロロホルム(3ml)溶液を加え1時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し得られる残留物にエタノール(4ml)、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(75μl)を加え1日加熱還流する。室温まで放冷し酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロ

マトで精製する。標記参考化合物 (113mg) を得る。

[0864]

I R (Film, cm⁻¹) 3307, 1674

【0865】以下、実施例9と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0866】(1RS, 2S)-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロビル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物9-2)

IR (Film, cm⁻¹) 3319, 1674, 1536

【0867】(1R, 2S)-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-{(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物9-3)

IR (Film, cm⁻¹) 3318, 1674, 1536

【0868】(1RS, 2S)-1-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチカルカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物9-4)

I R (F i l m, cm⁻¹) 3324, 2968, 2932, 1682, 1446

【0869】(1R, 2S)-1-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-{(3R)-4-イソブチリル-3-イソブロビル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチカルボニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール(化合物9-5)

IR (Film, cm⁻¹) 3324, 2967, 1682, 1522, 1446

【0870】(1RS, 2S)-1-(1-アザ-3-オキサスピロ[4, 4]ノン-1-エン-2-イル)-2-[(3RS)-4-イソブチリル-3-イソブロビル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ]-2-フェニル-1-プロパンール(化合物9-6)

IR (Film, cm⁻¹) 3325, 1671, 1538

$$[0871] \text{ (1 B.S., 2 S)} = 2 = [\text{ (3 B.S.)} - 4]$$

—ベンゾイル—3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—1—(4, 4—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —3—フェニル—1—プロパノール (化合物9—7)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3309, 1668

【0872】 (1RS, 2S) —2—{(3RS) —4—ベンゾイル—3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—1—(5, 5—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—チアゾール—2—イル) —3—フェニル—1—プロパノール (化合物9—8)

【0873】 (1RS, 2S) —1—(4, 4—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —2—{(3R) —3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—4—(4—ビリジルカルボニル) —1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—3—フェニル—1—プロパノール (化合物9—9)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3291, 1673, 1599, 1551, 1446

【0874】 (1RS, 2S) —1—(5, 5—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—チアゾール—2—イル) —2—{(3R) —3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—4—(4—ビリジルカルボニル) —1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—3—フェニル—1—プロパノール (化合物9—10)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3324, 1682, 1650, 1552

【0875】 (1RS, 2S) —1—(4, 4—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —2—{(3R) —3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—4—(3—ビリジルカルボニル) —1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—3—フェニル—1—プロパノール (化合物9—11)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3324, 2966, 1673, 1644

【0876】 (1RS, 2S) —1—(4, 4—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —2—{(3RS) —3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—4—(2—ビリジルカルボニル) —1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—3—フェニル—1—プロパノール (化合物9—12)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3321, 1672

【0877】 (1RS, 2S) —1—(4, 4—ジメチ

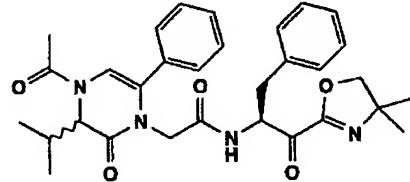
ル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —2—{(3R) —3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—4—(2—ビリジルカルボニル) —1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—3—フェニル—1—プロパノール (化合物9—13)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3324, 1673, 1539, 1437

【0878】 実施例10

(2S) —2—{(3RS) —4—アセチル—3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—1—(4, 4—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —1—オキソ—3—フェニルプロパン (化合物10—1)

【化82】



(1RS, 2S) —2—{(3RS) —4—アセチル—3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—1—(4, 4—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —3—フェニル—1—プロパノール (93.3mg, 化合物9—1) の塩化メチレ (2.5ml) 溶液にデス・マーチン酸化試薬 (293mg)、tert—ブタノール (650μl) を加え1日攪拌する。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6ml) とチオ硫酸ナトリウム水溶液 (6ml) を加え攪拌後、反応溶液を酢酸エチルで抽出する。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物 (43.8mg)を得る。

【0879】 IR (F i l m, cm⁻¹) 3306, 1682, 1520

【0880】以下、実施例10と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0881】 (2S) —1—(4, 4—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル) —2—{(3RS) —4—イソブチリル—3—イソプロピル—2—オキソ—6—フェニル—1, 2, 3, 4—テトラヒドロピラジン—1—イル} メチルカルボニルアミノ—1—オキソ—3—フェニルプロパン (化合物10—2)

IR (F i l m, cm⁻¹) 3324, 1700, 1678

【0882】(2S)-1-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-{(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-3)
IR(Film, cm⁻¹) 3323, 1726, 1682, 1518

【0883】(2S)-1-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-{(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-4)
IR(Film, cm⁻¹) 2967, 1681, 1516, 1446

【0884】(2S)-1-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-{(3R)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-5)
[α]_D²⁰ -80.8° (c=1.0, ジメチルスルホキシド)
IR(Film, cm⁻¹) 3325, 2967, 1682, 1646, 1514, 1446

【0885】(2S)-1-(1-アザ-3-オキサスピロ[4,4]ノン-1-エン-2-イル)-2-{(3RS)-4-イソブチリル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-6)
IR(Film, cm⁻¹) 3323, 1678

【0886】(2S)-2-{(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-7)
IR(Film, cm⁻¹) 3320, 1727, 1684, 1578

【0887】(2S)-2-{(3RS)-4-ベンゾイル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-8)

【0888】(2S)-1-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-{(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フ

エニル-4-(4-ピリジルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-9)

【0889】(2S)-1-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-{(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(4-ピリジルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-10)

mp 100.0-125.0°C

[α]_D²⁰ -107.8° (c=1.0, メタノール)

IR(KBr, cm⁻¹) 3218, 1684

【0890】(2S)-1-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-{(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-11)

[α]_D²⁰ -104.9° (c=1.0, ジメチルスルホキシド)

IR(Film, cm⁻¹) 3325, 3023, 2969, 1723, 1678, 1642, 1589, 1517, 1447

【0891】(2S)-1-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-{(3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-12)

IR(Film, cm⁻¹) 3324, 1736, 1681, 1514

【0892】(2S)-1-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-2-{(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(2-ピリジルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル}メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物10-13)

[α]_D²⁰ -126.6° (c=0.98, ジメチルスルホキシド)

IR(Film, cm⁻¹) 3324, 3061, 3014, 2970, 2934, 1737, 1682, 1641, 1586, 1568, 1514, 1468

【0893】(2S)-{(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,

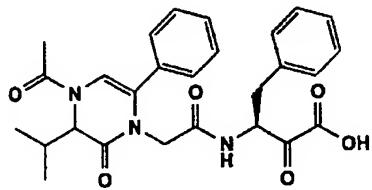
2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-1-オキソ-3-フェニル-1-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)プロパン(化合物10-1-4)

IR (Film, cm⁻¹) 3204, 1673, 1529, 1391, 756

【0894】実施例11

(3S)-3-((3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸(化合物11-1)

【化83】



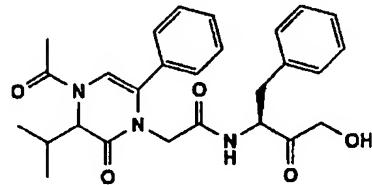
(3S)-3-((3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル酷酸イソプロピルエステル(24.5mg, 化合物2-2)のメタノール(0.5ml)溶液に水(0.45ml)と1N水酸化リチウム水溶液(5.5μl)を加え1時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し、1N塩酸を加え系内を酸性とする。酢酸エチルで抽出後、抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(21.8mg)を得る。

【0895】IR (KBr, cm⁻¹) 3305, 2965, 1671, 1534, 1497, 1389

【0896】実施例12

(3S)-3-((3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニル-1-ブタノール(化合物12-1)

【化84】



(3S)-3-((3R)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オ

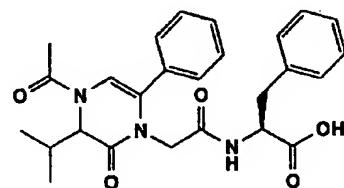
キソ-4-フェニルブタン(130mg, 化合物7-10)のテトラヒドロフラン(0.5ml)溶液に1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(0.5ml)を加え2.5時間攪拌する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記化合物(25.2mg)を得る。

【0897】IR (Film, cm⁻¹) 3849, 3305, 2963, 1674, 1529, 1388

【0898】実施例13

(2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオン酸(化合物13-1)

【化85】



(2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

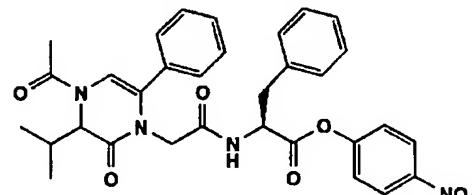
(4.60g, 化合物1-48)のエタノール(30ml)溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液(7.2ml)を加え、4.5時間攪拌する。反応溶液をエーテルで洗浄後、2N塩酸を加え系内を酸性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し標記化合物(4.46g)を得る。

【0899】IR (Film, cm⁻¹) 3306, 3016, 1732, 1679, 1530, 1446, 1391

【0900】実施例14

(2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオン酸4-ニトロフェニルエステル(化合物14-1)

【化86】



(2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチルカルボニル

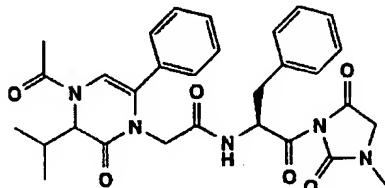
アミノ-3-フェニルプロピオン酸(4.30g, 化合物13-1)の酢酸エチル(100ml)溶液に4-ニトロフェノール(1.39g)とジシクロヘキシリカルボジイミド(2.01g)を加え一晩攪拌する。生成する不純物をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記化合物(4.52g)を得る。

【0901】IR (Film, cm⁻¹) 3303, 3025, 1769, 1679, 1592, 1524, 1491, 1446, 1390

【0902】実施例15

3-[((2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロパンイル]-1-メチルヒダントイン(化合物15-1)

【化87】



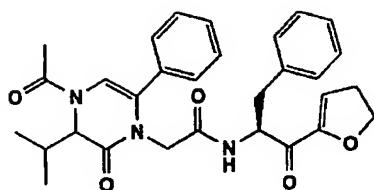
1-メチルヒトダイン(571mg)の無水テトラヒドロフラン(20ml)溶液に60%水素化ナトリウム(200mg)を加え、20分間攪拌する。次いで、(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオン酸4-ニトロフェニルエステル(1.17g, 化合物14-1)を加え3日間攪拌する。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記化合物(116mg)を得る。

【0903】IR (Film, cm⁻¹) 3303, 3016, 2966, 2935, 1739, 1526, 1417, 1391

【0904】実施例16

(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン(化合物16-1)

【化88】



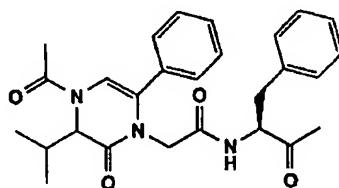
2,3-ジヒドロフラン(80μl)の無水テトラヒドロフラン(2ml)溶液を-78℃に冷却し、1.55N tert-ブチルリチウム/ペンタン溶液(660μl)を加え1時間攪拌する。反応溶液を-78℃に冷却したN¹-メトキシ-N¹-メチル-(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオンアミド(295mg, 化合物1-51)の無水テトラヒドロフラン(3ml)溶液に加え2時間攪拌する。反応溶液を0℃まで昇温し30分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物(38.4mg)を得る。

【0905】IR (Film, cm⁻¹) 3307, 1679, 1388

【0906】実施例17

(3S)-3-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-2-オキソ-4-フェニルブタン(化合物17-1)

【化89】



N¹-メトキシ-N¹-メチル-(2S)-2-[(3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオンアミド(122mg, 化合物1-51)の無水テトラヒドロフラン(2ml)溶液を-78℃で冷却し、1.0M メチルリチウム/テトラヒドロフラン/クメン溶液(1.2ml)を加え15分間攪拌する。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、0℃に昇温する。反応溶液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物(53.8mg)を得る。

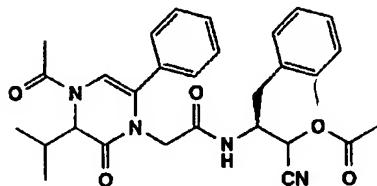
【0907】IR (Film, cm⁻¹) 3305, 17

00, 1660

【0908】実施例18

(2RS, 3S)-2-アセトキシ-3-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(化合物18-1)

【化90】



(2RS, 3S)-3-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンニトリル(291mg, 化合物8-1)の塩化メチレン(3ml)溶液にピリジン(0.15ml)を加える。反応溶液を氷冷し、無水酢酸(115μl)と触媒量のジメチルアミノピリジンを加え6時間攪拌する。反応溶液に酢酸エチルを加え、1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記参考化合物(317mg)を得る。

【0909】IR(F11m, cm⁻¹) 3305, 1758, 1682, 1538, 1388, 1320, 1275, 757

【0910】実施例19

(1RS, 2S)-2-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)-3-フェニル-1-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1-プロパノール(化合物19-1)

【化91】



(2RS, 3S)-2-アセトキシ-3-((3RS)-4-アセチル-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチカルボニルアミノ-4-フェニルブタンニトリル(299mg, 化合物18-1)のテトラヒドロフラン(3.5ml)溶液にアジ化ナトリウム(75, 3mg)と塩化アルミニウム(386mg)を加え2時間攪拌する。反応溶液を60°Cに加温し3時間攪拌する。反応溶液を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出す

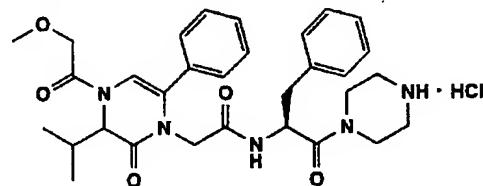
る。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製する。標記化合物(242mg)を得る。

【0911】IR(F11m, cm⁻¹) 3292, 1667, 1529, 1391, 756

【0912】実施例20

(2S)-2-((3RS)-3-イソプロピル-2-オキソ-4-メトキシアセチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチカルボニルアミノ-1-オキソ-1-(ピペラジン-1-イル)-3-フェニルプロパン塩酸塩(化合物20-1)

【化92】



(2S)-1-(4-tert-ブトキカルボニルピペリジン-1-イル)-2-((3RS)-3-イソプロピル-4-メトキシアセチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル)メチカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(190mg, 化合物1-55)の酢酸エチル(3ml)溶液に4N塩化水素/酢酸エチル溶液(0.24ml)を加え1時間攪拌する。減圧濃縮し、標記化合物(146mg)を得る。

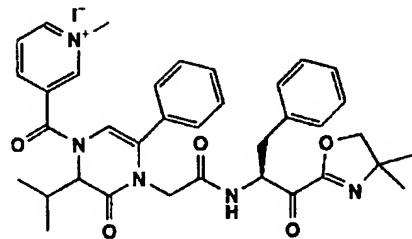
【0913】mp 120°C

IR(F11m, cm⁻¹) 3450, 2963, 1684, 1652, 1544, 1496, 1448, 1389

【0914】実施例21

ヨウ化 3-[(2R)-4-((1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル)-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-メチルビリジニウム(化合物21-1)

【化93】



(2S)-1-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ

-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-[(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-4-(3-ピリジルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル]メチルカルボニルアミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン(80mg)のアセトニトリル(2ml)溶液にヨウ化メチル(246μl)を加え一晩攪拌する。減圧濃縮し得られる残留物にアセトニトリル/ジエチルエーテルを加え結晶を析出させる。析出した結晶をろ過により分取し、標記化合物(75mg)を得る。

【0915】mp 160, 0°C

$[\alpha]_D^{20} -106, 4^\circ$ (c=1, 0, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm⁻¹) 3421, 3050, 2967, 1726, 1676, 1447

【0916】以下、実施例21と同様に操作し、下記化合物を得る。

【0917】臭化 3-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-メトキシカルボニルメチルピリジニウム(化合物21-2)

mp 140, 0°C

$[\alpha]_D^{20} -113, 1^\circ$ (c=1, 0, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm⁻¹) 3350, 3200, 3030, 2968, 1755, 1675, 1542, 1447

【0918】臭化 1-ベンジル-3-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]ピリジニウム(化合物21-3)

mp 135-150°C

$[\alpha]_D^{20} -110, 1^\circ$ (c=1, 0, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm⁻¹) 3400, 3188, 3031, 2966, 1725, 1674, 1455, 1446

【0919】臭化 3-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-カルバモイルメチルピリジニウム(化合物21-4)

mp 110, 0°C

$[\alpha]_D^{20} -103, 1^\circ$ (c=0, 98, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm⁻¹) 3165, 2968, 1674
【0920】臭化 3-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-[(E, E)-3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリン-1-イル]ピリジニウム(化合物21-5)

mp 95-120°C

$[\alpha]_D^{20} -79, 9^\circ$ (c=0, 99, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr, cm⁻¹) 3198, 2965, 1679, 1518, 1446

【0921】ヨウ化 3-[(2RS)-4-[(1R)-S)-1-ベンジル-2-オキソ-3, 3, 3-トリフルオロプロピルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-メチルピリジニウム(化合物21-6)

IR (KBr, cm⁻¹) 3436, 1785, 1677, 1447

【0922】ヨウ化 4-[(2RS)-4-[(1R)-S)-1-ベンジル-2-オキソ-3, 3, 3-トリフルオロプロピルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-メチルピリジニウム(化合物21-7)

IR (KBr, cm⁻¹) 3428, 1786, 1682

【0923】臭化 4-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソプロピルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-メチルオキシカルボニルメチルピリジニウム(化合物21-8)

IR (KBr, cm⁻¹) 3856, 1753, 1677

【0924】臭化 1-ベンジル-4-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]ピリジニウム(化合物21-9)

IR (KBr, cm⁻¹) 3369, 1730, 1677

【0925】臭化 4-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒ

ドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-(3-メチル-2-ブテニル)ピリジニウム(化合物21-10)
IR(KBr, cm⁻¹) 3600-2000, 1742, 1677
【0926】臭化 4-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-オキソエチルカルバモイルメチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-(2E)-3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエニル]ピリジニウム(化合物21-11)

1) 錠剤

处方1 100mg中

本発明化合物	1 mg
乳糖	66.4 mg
トウモロコシデンプン	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

【0930】上記処方の錠剤に、コーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴル、シリコン樹脂等通常のコーティング剤)2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得

2) カプセル剤

处方1 150mg中

本発明化合物	5 mg
乳糖	145 mg

【0932】本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

3) 点眼剤

处方1 10ml中

本発明化合物	1 mg
濃グリセリン	250 mg
ポリソルベート80	200 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20 mg
1N水酸化ナトリウム	適量
1N塩酸	適量
滅菌精製水	適量

【0934】本発明化合物と添加物の量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

【0935】[薬理試験]

1) キマーゼ阻害効果

キマーゼ(酵素)はアンジオテンシン■(基質)と酵素反応をすることにより、基質からジペプチド(His-Leu)を遊離させる。このペプチドの蛍光強度を測定することによりキマーゼの酵素活性を測定することが報告さ

IR(KBr, cm⁻¹) 3560-2300, 1752, 1676, 1529
【0927】ヨウ化 4-[(2R)-4-[(1S)-1-ベンジル-2-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-2-イソプロピル-3-オキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ピラジニルカルボニル]-1-(カルバモイルメチル)ピリジニウム(化合物21-12)
mp 78.0-85.0°C

IR(KBr, cm⁻¹) 3305, 1671

【0928】[製剤例] 本発明化合物の経口剤および点眼剤の一般的な製剤例を以下に示す。

【0929】

る(以下の処方の錠剤も同じ)。また、本発明化合物および添加物の量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

【0931】

本発明化合物	5 mg
乳糖	145 mg

【0933】

本発明化合物	1 mg
濃グリセリン	250 mg
ポリソルベート80	200 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20 mg
1N水酸化ナトリウム	適量
1N塩酸	適量
滅菌精製水	適量

れている(Biochem.Biophys.Res.Com., 149(3)1186(1987))。キマーゼ阻害活性を有する薬物は、このジペプチドの遊離を抑制するので、蛍光強度の強弱を測定することにより、薬物のキマーゼ阻害活性を測定することができる。そこで、本薬理試験ではイヌ心臓組織より抽出したキマーゼ(J.Biol.Chem., 265(36), 22348(1990))を用いて、本発明化合物のキマーゼ阻害効果を検討した。

【0936】(実験方法)

【1. キマーゼ酵素溶液の調製】

1. ビーグル犬をネンブタール麻酔下、脱血致死後、心臓を摘出し、左心室を分離する。

【0937】2. これを細かく刻み、組織重量を量る。

【0938】3. 組織重量に対し10倍容量の0.02Mトリス塩酸緩衝液(pH7.4)を加え、得られた混合物を8000rpmで20秒間ホモジナイズした後、4℃、21000rpmで30分間遠心し、上清を捨てる。

【0939】4. 残留物に対し、3と同様の操作を2回行なった後、残留物に対し10倍容量の1%トリトンX-100および0.01M塩化カリウムを含有する0.02Mトリス塩酸緩衝液(pH7.4)を加え、得られた混合物を8000rpmで20秒間ホモジナイズした後、4℃で1時間インキュベートし、21000rpmで30分間遠心し、上清を捨てる。

【0940】5. 残留物に対し10倍容量の1%トリトンX-100および0.5M塩化カリウムを含有する0.02Mトリス塩酸緩衝液(pH7.4)を加え、得られた混合物を8000rpmで20秒間ホモジナイズした後、4℃で1時間インキュベートし、21000rpmで30分間遠心し、上清を捨てる。

【0941】6. 残留物に対し10倍量の1%トリトンX-100および2.0M塩化カリウムを含有する0.02Mトリス塩酸緩衝液(pH7.4)を加え、得られた混合物を8000rpmで20秒間ホモジナイズした後、4℃で1時間インキュベートし、21000rpmで30分間遠心し、その上清をキマーゼ酵素溶液とする。

【0942】[2. 反応緩衝液の調製] トリス塩酸およびエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを水に溶解し、それらの濃度がそれぞれ9.2. 3mM. 1.2. 0mMでpH8の反応緩衝液を調製する。

【0943】[3. 基質溶液の調製] アンジオテンシン■を水に溶解し、1.54mMの基質溶液を調製する。

【0944】[4. 被験化合物溶液の調製] 被験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解し、3.0×10⁻³M. 3.0×10⁻⁴M. 3.0×10⁻⁵Mおよび3.0×10⁻⁶Mの被験化合物溶液を調製する。

【0945】[5. キマーゼ酵素活性の測定]

1. 反応緩衝液(32.5μl), 基質溶液(75.0μl), キマーゼ酵素溶液(37.5μl)および被験化合物溶液(5μl)を混合する。

【0946】2. この混合物を37℃で1時間インキュベートする。

【0947】3. これに15%トリクロロ酢酸(225μl)を加え、全体を4℃、14000rpmで5分間遠心する。

【0948】4. 上清を取り出し、これの300μlに1%オルトタルアルデヒド/メタノール溶液(165

μl)を加え、全体を搅拌し室温で10分間放置する。

【0949】5. これに1.5M塩酸(300μl)を加え、全体を搅拌し、4℃、14000rpmで2分間遠心する。

【0950】6. 上清を取り出し、これに波長340nmの光を照射し、波長455nmにおける蛍光強度を測定する。

【0951】尚、上記1項においてキマーゼ酵素液(37.5μl)の代りに1%トリトンX-100および2.0M塩化カリウムを含有する20mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4, 37.5μl)を用い、被験化合物溶液(5μl)の代りにジメチルスルフォキシド(5μl)を使用し、1~6項と同様の操作を行なった時の吸光度をブランクとする。上記1項において被験化合物溶液(5μl)の代りにジメチルスルフォキシド(5μl)を使用し1~6項と同様の操作を行なった時の吸光度をコントロールとする。

【0952】[6. キマーゼ阻害率の算出] 測定した蛍光強度より被験化合物のキマーゼ阻害率を以下の式により算出する。

【0953】キマーゼ阻害率(%) = [(1 - (被験化合物溶液使用時の蛍光強度 - ブランク時の蛍光強度)) / (コントロール時の蛍光強度 - ブランク時の蛍光強度)] × 100

【0954】[7. 結果] 算出した被験化合物のキマーゼ阻害率より、キマーゼ酵素活性の50%阻害濃度を算出した。

【0955】試験結果の一例として、被験化合物(化合物2-22, 2-31, 2-32, 2-34, 2-46, 2-47, 2-48, 2-63, 2-65, 4-1, 10-7)のキマーゼ酵素活性の50%阻害濃度(IC₅₀)を示す。

【0956】

【表1】

被験化合物	IC ₅₀ (M)
化合物2-22	0.20×10 ⁻⁶
化合物2-31	0.21×10 ⁻⁶
化合物2-32	0.36×10 ⁻⁶
化合物2-34	0.25×10 ⁻⁶
化合物2-46	3.80×10 ⁻⁶
化合物2-47	0.50×10 ⁻⁶
化合物2-48	1.20×10 ⁻⁶
化合物2-63	0.32×10 ⁻⁶
化合物2-65	0.28×10 ⁻⁶
化合物4-1	1.50×10 ⁻⁶
化合物10-7	0.37×10 ⁻⁶

【0957】表1に示されるように、本発明化合物は優れたキマーゼ阻害効果を示した。

【0958】

【発明の効果】以上のことから、本発明化合物は医薬と

して有用であり、特にキマーゼに起因する種々の疾患、例えば、心筋梗塞、心不全、P T C A後の血管再狭窄、高血圧症、糖尿病合併症、アレルギー性疾患、喘息などの疾患に対して有効であることが期待される。

フロントページの続き

(51) Int.CI.	識別記号	F I	テ-マ-ト' (参考)
A 6 1 P 11/06		A 6 1 P 11/06	
37/08		37/08	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/12		C 0 7 D 403/12	
405/12		405/12	
413/12		413/12	
413/14		413/14	

(72) 発明者 藤村 健一
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参
天製薬株式会社研究所内

(72) 発明者 松本 順三
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参
天製薬株式会社研究所内

(72) 発明者 小林 直之
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参
天製薬株式会社研究所内

(72) 発明者 堀 正則
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参
天製薬株式会社研究所内

(72) 発明者 本田 崇宏
大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参
天製薬株式会社研究所内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC34 CC47
CC52 CC73 DD12 DD23 DD34
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC49 BC62
BC69 GA02 GA07 GA08 GA09
MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42
ZA59 ZB13 ZC20 ZC35